



Zusammenfassende Dokumentation

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

Somapacitan (Wachstumsstörung durch
Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre;
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	45
5.2	Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	123
5.3	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	129
5.4	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	136
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	140
D.	Anlagen	144
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	144

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 Somapacitan am 1. November 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 26. Oktober 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Somapacitan zur Behandlung der Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel 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 2. Februar 2024 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 Somapacitan nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Somapacitan (Sogroya) gemäß Fachinformation

Sogroya wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric growth hormone deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (adult growth hormone deficiency, AGHD) angewendet.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2 Mai 2024)

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Somapacitan wie folgt bewertet:

a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

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

b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

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

Begründung für Patientenpopulation a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie REAL 4 und die supportive Studie REAL 3 vorgelegt. Bei den Studien REAL 4 (Phase-III-Studie) und REAL 3 (Phase-II-Studie) handelt es sich um randomisierte, offene, aktivkontrollierte Studien zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin.

Die Studie REAL 4 gliedert sich in eine 52-wöchige vergleichende Behandlungsphase und eine 156-wöchige, einarmige, offene Sicherheitsextensionsphase. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die zwei Behandlungsgruppen mit Somapacitan (N=132) und Somatropin (N=68) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, Altersgruppe, Geschlecht sowie höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest.

Eingeschlossen wurden therapienaive präpubertäre Kinder (Jungen im Alter $\geq 2,5$ Jahre und ≤ 11 Jahre; Mädchen im Alter $\geq 2,5$ Jahre und ≤ 10 Jahre) im Tanner-Stadium 1. Die GHD-Diagnose erfolgte durch 2 verschiedene GH-Stimulationstests mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration von ≤ 10 ng/ml und durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung. Für Kinder mit ≥ 3 Hypophysen-Hormondefiziten war nur ein GH-Stimulationstest nötig.

Die Studie REAL 3 umfasst eine 52-wöchige kontrollierte Behandlungsphase und eine 104-wöchige kontrollierte Sicherheitsextensionsphase. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die 3 verschiedenen Dosierungen der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan (0,04 bzw. 0,08 oder 0,16 mg/kg/Woche) oder die einmal tägliche Behandlung mit Somatropin (0,034 mg/kg/Tag) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach Region, Altersgruppe und Geschlecht. Für die Nutzenbewertung wird die Dosierung gemäß Fachinformation von 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan (N=14) im Vergleich zu Somatropin (N=14) berücksichtigt.

Eingeschlossen wurden präpubertäre Kinder (Jungen im Alter $\geq 2,5$ Jahre und ≤ 10 Jahre; Mädchen im Alter $\geq 2,5$ Jahre und ≤ 9 Jahre) im Tanner-Stadium 1, die zuvor keine Therapie mit einem Wachstumshormon oder dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) erhalten

hatten. Die GHD-Diagnose erfolgte durch 2 verschiedene GH-Stimulationstests mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration von ≤ 7 ng/ml, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening. Für Kinder mit ≥ 3 Hypophysen-Hormondefiziten war nur ein GH-Stimulationstest nötig.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den Studien REAL 3 und REAL 4 wiesen eine verminderte Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit (bestimmt durch die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile für das chronologische Alter und Geschlecht gemäß den Standards nach Prader) sowie ein geringeres Knochenalter als das chronologische Alter auf.

Primärer Endpunkt der Studien REAL 3 und REAL 4 war die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 52 Wochen Behandlung. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in beiden Studien Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

In den Studien REAL 3 und REAL 4 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde eine Stichprobe der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung in den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 verwendet. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt.

In der Studie REAL 4 liegt für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan (N = 132) und Somatotropin (N=68) zu Woche 52 vor.

In der Studie REAL 3 liegt für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan (N=14) gegenüber Somatotropin (N=14) zu Woche 52 vor. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatotropin zeigt sich auch in den Langzeitdaten zu Woche 156. Die klinische Relevanz des Unterschiedes lässt sich jedoch nicht abschließend bewerten.

Aufgrund der hohen Heterogenität erfolgt keine metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien REAL 4 und REAL 3 zu Woche 52.

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.

Für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie REAL 3, jedoch nicht in der Studie REAL 4. Zu Woche 156 zeigt sich auch in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure (GHD-CIM) ObsRO

Bei dem GHD-CIM ObsRO handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren mit GHD. Die in den Studien REAL 4 und REAL 3 eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes, basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes, ausgefüllt.

In den Studien REAL 4 und REAL 3 sowie auf Basis der Metaanalyse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin - weder im Gesamtscore noch in den drei Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO. Auch zu Woche 156 zeigt sich in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied im GHD-CIM ObsRO.

Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB ObsRO)

Der GHD-CTB ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung des Ausmaßes der Therapiebelastung durch Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt.

Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.

Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.

Für den Endpunkt GHD-CTB zeigt sich in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 52 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtwert zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Somapacitan. Anhand des Hedges' g lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

In der Studie REAL 3 zeigen die Auswertungen der Langzeitdaten zu Woche 156 im Gesamtwert und in der physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin. Anhand des Hedges' g lässt sich jedoch nur für die „Physische Domäne“ ein klinisch relevanter Effekt ableiten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sich die Patientinnen und Patienten in beiden Studien bezogen auf den möglichen GHD-CTB-Wertebereich (0-100) im unteren Wertebereich befinden und somit eine geringe Therapiebelastung aufweisen.

In der Gesamtschau lässt sich für die Kategorie Lebensqualität kein Vorteil ableiten.

Nebenwirkungen

Zu Woche 52 zeigen sich für die Endpunkte schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, weder in der Studie REAL 4 noch in der Studie REAL 3 statistisch signifikante Unterschiede zwischen Somapacitan und Somatropin. Auch in den Langzeitdaten zu Woche 156 der Studie REAL 3 zeigen sich für diese Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie REAL 4 und die supportive Studie REAL 3 vorgelegt. Bei den Studien REAL 4 (Phase-III-Studie) und REAL 3 (Phase-II-Studie) handelt es sich um randomisierte, offene, aktivkontrollierte Studien zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin.

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ in der Studie REAL 4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie REAL 3 liegt für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Somapacitan gegenüber Somatropin zu Woche 52 und Woche 156 vor. Insgesamt lässt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ hinsichtlich seiner klinischen Relevanz jedoch nicht abschließend bewerten, sodass keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden können.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich anhand des GHD-CIM ObsRO weder in der Studie REAL 4 noch in der Studie REAL 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin. Für den Endpunkt GHD-CTB ObsRO zeigt sich lediglich in der Studie REAL 3 in den Langzeitdaten zu Woche 156 in der physischen Domäne ein statistisch signifikanter und anhand von Hedges' g klinisch relevanter Effekt zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin. Insgesamt lassen sich keine Vorteile in der Kategorie Lebensqualität ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau weder Vor- noch Nachteile für Somapacitan im Vergleich zu Somatropin.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels für Somapacitan ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien REAL 4 und REAL 3 wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt der Kategorie Lebensqualität GHD-CIM ObsRO wird in beiden Studien aufgrund der fehlenden Verblindung und in der Studie REAL 4 noch zusätzlich aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten zu Baseline in beiden Behandlungsarmen als hoch eingestuft. Weiterhin wird das Verzerrungspotential für den

Endpunkt der Kategorie Lebensqualität GHD-CTB ObsRO in beiden Studien aufgrund der fehlenden Verblindung und in der Studie REAL 3 noch zusätzlich aufgrund der sehr hohen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen als hoch eingestuft. Durch die weiteren Unsicherheiten bei der Validierung des Instruments ist die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt erheblich eingeschränkt.

Für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird trotz des offenen Studiendesigns in beiden Studien bis Woche 52 das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Weiterhin wurde in den Studien REAL 4 bzw. REAL 3 ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml bzw. ≤ 7 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird ein Cut-off von < 8 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines GHD im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Es bestehen daher Unsicherheiten, ob in der Studie REAL 4 weniger stark betroffene Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Insgesamt lassen die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien REAL 3 und REAL 4 in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu.

Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Begründung für Patientenpopulation b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP vorgelegt. Bei den Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der japanischen Studie REAL JP auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht abschließend bewertbar, wird jedoch aufgrund mangelnder Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Studie REAL 1 wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 2:2:1 (Somapacitan: Somatropin: Placebo) in die Behandlungsgruppen randomisiert; stratifiziert nach Region, Geschlecht und Diabetes-Status. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine 35-wöchige direktvergleichende Phase und eine anschließende Extensionsphase. Für die Nutzenbewertung wird der aktivkontrollierte Vergleich von Somapacitan (N=121) gegenüber Somatropin (N=119) während der 35-wöchigen direktvergleichenden Studienphase berücksichtigt. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 23 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten GHD.

In der Studie REAL 2 wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan (N=61) und Somatropin (N=31) randomisiert; stratifiziert nach Region, Geschlecht und Diabetes-Status. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase und eine 27-wöchige direktvergleichende Studienphase. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten GHD, die bereits mit humanem Wachstumshormon behandelt wurden.

In der Studie REAL JP wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 3:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan (N=46) und Somatotropin (N=16) randomisiert; stratifiziert nach Geschlecht. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase und eine 53-wöchige direktvergleichende Studienphase. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten GHD, die bereits mit humanem Wachstumshormon behandelt wurden.

Primärer Endpunkt der Studie REAL 1 war die Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34. Der primäre Endpunkt der Studien REAL 2 und REA JP war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle). Außerdem wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist insgesamt zu berücksichtigen, dass in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP aufgrund verkürzter Dosistitrationsphasen von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen ist.

Mortalität

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Veränderung des Stammfettanteils

In der Studie REAL 1 wurden verschiedene Parameter der Körperzusammensetzung (u.a. Veränderung im Stammfettanteil) mithilfe einer Ganzkörper-Dual-Röntgen-Absorptiometrie zum Screening und zu Woche 34 erhoben.

Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ der Studie REAL 1 wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zur Morbidität vor.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36), Version 2

Bei dem SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einer körperliche Summenskala sowie einer psychischen Summenskala zusammengefasst. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Es zeigt sich in der Studie REAL 1 weder in der körperlichen noch in der psychischen Summenskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency (TRIM-AGHD)

Bei dem TRIM-AGHD handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 27 Items, wovon 26 Items zu 4 Domänen zusammengefasst werden (Energie, psychologisch/emotional, kognitiv und physisch). Ein Einzelitem ohne Domäne betrifft das allgemeine Energielevel. Die Fragen beziehen sich auf den gegenwärtigen Zeitpunkt, an dem der Fragebogen beantwortet wird. Die Items werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala entweder zur Häufigkeit oder zur Schwere beantwortet. Niedrigere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

In der Studie REAL 1 zeigt sich beim TRIM-AGHD zu Woche 34 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Somapacitan im Vergleich zu Somatropin. Bei der Interpretation dieses Nachteils ist jedoch eine wahrscheinliche Untertherapie der Patientinnen und Patienten im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund kann der Effekt nicht abschließend bewertet werden.

In den Studien REAL 2 und REAL JP wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

Insgesamt ergeben sich aus den Daten weder Vor- noch Nachteile für die Kategorie Lebensqualität.

Nebenwirkungen

In den Studien REAL 1 und REAL 2 zeigt sich bei den Endpunkten schwere UE und SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie REAL 1 zeigt sich im Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Somapacitan. Bei der Interpretation dieses Vorteils ist jedoch ebenfalls die wahrscheinliche Untertherapie der Patientinnen und Patienten im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen. Inwiefern ein längerer Dosisanpassungszeitraum, wie in der Fachinformation vorgesehen, zu höheren Somapacitan-Dosierungen führt und diese weitere UE bedingen, ist nicht abschätzbar. Insgesamt lassen sich daher weder Vor- noch Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen ableiten.

In der Studie REAL JP traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren UE auf. Für die Endpunkte SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studien REAL 1 (Vergleich Somapacitan vs. Somatropin), REAL 2 und REAL JP vorgelegt. Bei den Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin.

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP traten keine Todesfälle auf.

Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ der Studie REAL 1 wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte für die Endpunktkategorie Morbidität vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Studie REAL 1 anhand des SF-36 zu Woche 34 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand des TRIM-AGHD zeigt sich in der Studie REAL 1 zu Woche 34 ein statistisch signifikanter Nachteil von Somapacitan gegenüber Somatropin, der aufgrund der Untertherapie im Verumarm nicht abschließend bewertet werden kann.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie REAL 1 für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Somapacitan. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch eine wahrscheinliche Untertherapie der Patientinnen und Patienten im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen.

Insgesamt lassen sich daher keine Vor- oder Nachteile in den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ableiten.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel, bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der offenen, randomisierten, aktivkontrollierten Studien REAL 1 (Vergleich Somapacitan vs. Somatropin), REAL 2 und REAL JP wird aufgrund der fehlenden Verblindung jeweils als hoch eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Sogroya“ mit dem Wirkstoff Somapacitan. Somapacitan ist zugelassen als Orphan-Drug zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric growth hormone deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (adult growth hormone deficiency, AGHD).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels
- b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

Für Patientenpopulation a) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbe gründende Studie REAL 4 sowie die supportive Studie REAL 3 vorgelegt.

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

Für den Morbiditätsendpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zeigt sich in der Studie REAL 4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie REAL 3 liegt für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Somapacitan gegenüber Somatropin zu Woche 52 und zu Woche 156 vor. Die klinische Relevanz des Unterschiedes lässt sich jedoch nicht abschließend bewerten.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigen sich in beiden Studien anhand des GHD-CIM ObsRO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Somapacitan und Somatropin. Für den Endpunkt GHD-CTB-ObsRO zeigt sich lediglich in der Studie REAL 3 in den Langzeitdaten zu Woche 156 in der physischen Domäne ein statistisch signifikanten Vorteil von Somapacitan gegenüber Somatropin, bei dem sich anhand von Hedges' g ein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels für Somapacitan ein nicht-

quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Für Patientenpopulation b) wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP vorgelegt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch eine wahrscheinliche Untertherapie der Patientinnen und Patienten im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen.

In allen drei Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Studie REAL 1 anhand des SF-36 zu Woche 34 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand des TRIM-AGHD zeigt sich in der Studie REAL 1 zu Woche 34 ein statistisch signifikanter Nachteil von Somapacitan gegenüber Somatropin, der aufgrund der Untertherapie im Verumarm nicht abschließend bewertet werden kann.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie REAL 1 für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Somapacitan, der aufgrund der Untertherapie im Verumarm nicht abschließend bewertet werden kann.

Insgesamt lassen sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen daher keine Vor- oder Nachteile für Somapacitan ableiten.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel, bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet.

Die Vorgehensweise vom pharmazeutischen Unternehmer zur Identifizierung der zugrunde liegenden Erkrankung mittels der Routinedatenanalyse ist mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, ob eine sichere Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormonmangel anhand von ICD-10-Codes möglich ist. Es bleibt fraglich, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten ICD-10-Codes Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormonmangel hinreichend spezifisch und umfassend aufgreifen.

Weiterhin schließt der pharmazeutische Unternehmer für die Ermittlung der Zielpopulation Patientinnen und Patienten ein, die sich im Alter zwischen $\geq 2,5$ bis < 18 Jahren befinden und berücksichtigt somit eine größere Altersspanne, als dem Anwendungsgebiet zu entnehmen ist. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung.

Insgesamt liegt die im aktuellen Verfahren ermittelte GKV-Zielpopulation für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche höher als in den Vorgängerverfahren, ist aber aufgrund des gewählten methodischen Ansatzes als Schätzung besser geeignet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der erwachsenen Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.

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 Sogroya (Wirkstoff: Somapacitan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sogroya-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 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				
Somapacitan	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					
Somapacitan	Patientinnen und Patienten ≥ 3 – unter 4 Jahre				
	0,16 mg/kg	2,6 mg	2,6 mg	52,1	52,1 x 2,6 mg
	Patientinnen und Patienten ≥ 17 – unter 18 Jahre				
	0,16 mg/kg	10,8 mg	10,8 mg	52,1	52,1 x 10,8 mg
	Erwachsene Patientinnen und Patienten				
	8 mg	8 mg	8 mg	52,1	52,1 x 8 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich

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

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

Kosten der Arzneimittel:

- a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels
und
- b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somapacitan 5 mg	5 PEN	2 812,89 €	2,00 €	157,35 €	2 653,54 €
Somapacitan 10 mg	5 PEN	5 568,13 €	2,00 €	314,70 €	5 251,43 €
Somapacitan 15 mg	5 PEN	8 323,37 €	2,00 €	472,06 €	7 849,31 €
Abkürzungen: PEN = Fertipen					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 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.

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 1d 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:

a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

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 Somapacitan (Sogroya); Sogroya® 5 mg/1,5 ml/-10 mg/1,5 ml/-15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen; Stand: 07/2023

b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

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 Somapacitan (Sogroya); Sogroya® 5 mg/1,5 ml/-10 mg/1,5 ml/-15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen; Stand: 07/2023

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 26. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Somapacitan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2024 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 22. Februar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 9. April 2024 vorgelegt.

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 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	14. Februar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. März 2024 16. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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) Somapacitan (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre; Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 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 21. März 2024 (BAnz AT 21.05.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Somapacitan

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 07.06.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juli 2023):

Sogroya wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric growth hormone deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (adult growth hormone deficiency, AGHD) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Somapacitan 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.

a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Somapacitan:

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

b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Somapacitan:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

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	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 REAL 4: offene Phase-III-Studie, Somapacitan vs. Somatropin, 52 Wochen

Studie REAL 3: offene Phase-II-Studie, Somapacitan vs. Somatropin, 52 Wochen sowie 104 Wochen Sicherheitsextensionsphase (zu Woche 156)

Mortalität

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität^{b)}					
REAL 4	Es traten keine Todesfälle auf.				
REAL 3	Es traten keine Todesfälle auf.				

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Februar 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 9. April 2024 sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt Studie	Somapacitan			Somatropin			Somapacitan vs. Somatropin
	N ^{c)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	N ^{c)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^{d),e)}
Körpergröße (z-Score)							
Veränderung zu Woche 52							
REAL 4	132	-2,99 (1,0)	1,25 (0,0)	68	-3,47 (1,5)	1,30 (0,1)	-0,05 [-0,18; 0,08]; 0,43
REAL 3	14	-3,84 (2,0)	1,42 (0,1)	14	-3,39 (1,1)	1,07 (0,1)	0,35 [0,05; 0,65]; 0,022
Veränderung zu Woche 156							
REAL 3	14	-3,84 (2,0)	2,66 (0,1)	14 ^{f)}	-3,39 (1,1)	2,17 (0,1)	0,49 [0,13; 0,86]; 0,009

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin
	N	Änderung zu Studienbeginn MW(SE)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)					
Veränderung zu Woche 52					
REAL 4 ^{g)}	132	11,2 (0,2)	68	11,7 (0,3)	-0,48 [-1,13; 0,18]; 0,15
REAL 3	14	11,7 (0,5)	14	9,9 (0,5)	1,80 [0,50; 3,09]; 0,008 ^{h),i)}
Veränderung zu Woche 156					
REAL 3	14	8,5 (0,4)	11	7,6 (0,5)	0,84 [-0,45; 2,13]; 0,20 ^{h)}

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^{j)}	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^{j)}	RR [95%-KI]; p-Wert ^{k),l)}
Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure (GHD-CIM) ObsRO^{m)}					
Gesamtscore, Verbesserung zu Woche 52 um ≥ 15 Punkte					

REAL 4	127 ^{n),o)}	30 (23,6)	63 ^{n),o)}	17 (27,0)	0,88 [0,52; 1,46]; 0,74
REAL 3	14	6 (42,9)	14 ^{p)}	3 (21,4)	2,00 [0,62; 6,45]; 0,27
Metaanalyse	141 ⁿ⁾	36 (25,5)	77 ⁿ⁾	20 (26,0)	0,98 [0,61; 1,57]; 0,94
Gesamtscore, Verbesserung zu Woche 156 um ≥ 15 Punkte					
REAL 3	14	5 (35,7)	14 ^{q)}	2 (14,3)	2,50 [0,58; 10,80]; 0,24

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin Mittelwertdifferenz [95%-KI] ^{r),s),t)} ; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SE)	N	MW (SE)	
Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) ObsRO (ergänzend dargestellt)					
Gesamtscore zu Woche 52 ^{u)}					
REAL 4	112 ⁿ⁾	10,7 (1,0)	57 ⁿ⁾	13,1 (1,4)	-2,39 [-5,69; 0,91]; 0,16
REAL 3	14	3,5 (2,4)	11	10,4 (2,7)	-6,88 [-14,07; 0,31]; 0,06
Metaanalyse	126 ⁿ⁾	9,6 (0,8)	68 ⁿ⁾	13,0 (1,4)	-3,35 [-6,65; -0,05]; 0,047 -0,25 [-0,55; 0,04]
Gesamtscore zu Woche 156					
REAL 3	13	5,4 (2,6)	11	14,3 (2,9)	-8,87 [-16,74; -1,01]; 0,028 -0,75 [-1,59; 0,08]
Physische Domäne zu Woche 52					
REAL 4	116 ⁿ⁾	11,6 (1,1)	57 ⁿ⁾	14,5 (1,6)	-2,89 [-6,80; 1,02]; 0,15
REAL 3	14	4,7 (3,0)	13	14,3 (3,1)	-9,59 [-18,21; -0,96]; 0,030 -0,70 [-1,48; 0,08]
Metaanalyse	130 ⁿ⁾	10,4 (0,9)	70 ⁿ⁾	14,5 (1,8)	-4,05 [-8,08; -0,01]; 0,0495 -0,30 [-0,59; -0,01]
Physische Domäne zu Woche 156					
REAL 3	13	3,6 (3,0)	11	18,8 (3,2)	-15,17 [-24,09; -6,25]; 0,001 -1,18 [-2,05; -0,31]

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin
	N	MW (SE)	N	MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] ^{(r),s,t} ; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Emotionale Domäne zu Woche 52					
REAL 4	112 ⁿ⁾	15,4 (1,8)	58 ⁿ⁾	18,9 (2,4)	-3,53 [-9,49; 2,43]; 0,24
REAL 3	14	6,2 (4,2)	11	15,8 (4,7)	-9,62 [-22,30; 3,05]; 0,13
Metaanalyse	126 ⁿ⁾	14,0 (1,5)	69 ⁿ⁾	18,8 (2,6)	-4,86 [-10,81; 1,08]; 0,11
Emotionale Domäne zu Woche 156					
REAL 3	13	5,3 (4,2)	11	16,2 (4,6)	-10,93 [-23,59; 1,72]; 0,09
Beeinträchtigung zu Woche 52					
REAL 4	117 ⁿ⁾	5,2 (0,8)	59 ⁿ⁾	6,4 (1,1)	-1,28 [-3,88; 1,33]; 0,33
REAL 3	14	-0,06 (2,3)	13	10,4 (2,4)	-10,45 [-17,10; -3,80]; 0,003 -0,98 [-1,78; -0,18]
Metaanalyse	131 ⁿ⁾	_v)	72 ⁿ⁾	_v)	_v)
Beeinträchtigung zu Woche 156					
REAL 3	13	6,7 (2,5)	11	11,0 (2,6)	-4,32 [-11,60; 2,97]; 0,24

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
REAL 4	132	94 (71,2)	68	41 (60,3)	-
REAL 3	14	13 (92,9)	14	13 (92,9)	-
Metaanalyse	146	107 (73,3)	82	54 (65,9)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse^{w)}					
Ereignisse bis Woche 52					
REAL 4	132	4 (3,0)	68	1 (1,5)	2,06 [0,23; 18,08]; 0,62
REAL 3	14	0 (0)	14	0 (0)	-
Metaanalyse	146	-	82	-	-
Ereignisse bis Woche 156					
REAL 3	14	0 (0)	14	1 (7,1)	0,33 [0,01; 7,55]; 0,52
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Ereignisse bis Woche 52					
REAL 4	132	6 (4,5)	68	2 (2,9)	1,55 [1,32; 7,45]; 0,62
REAL 3	14	1 (7,1)	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]; k. A.
Metaanalyse	146	7 (4,8)	82	3 (3,7)	1,31 [0,35; 4,93]; 0,69
Ereignisse bis Woche 156					
REAL 3	14	2 (14,3)	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Ereignisse bis Woche 52					
REAL 4	132	0 (0)	68	0 (0)	-
REAL 3	14	0 (0)	14	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22
Metaanalyse	146	-	82	-	-
Ereignisse bis Woche 156					
REAL 3	14	0 (0)	14	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA^{w)} (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE ≥ 5 %					

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatotropin		Somapacitan vs. Somatotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; 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)					
Keine signifikanten Unterschiede					
<ul style="list-style-type: none"> a) Sicherheitspopulation b) Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. c) Full Analysis Set d) Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate. e) Studie REAL 4: ANCOVA mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate. f) Anzahl Personen zu Baseline N = 14 und zu Woche 156 N = 11. g) In der Studie REAL 4 erfolgte ein Test auf Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Somapacitan gegenüber Somatotropin unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -1,8 cm/Jahr und eines einseitigen t-Tests für 2 Gruppen zum Signifikanzniveau von 2,5 %. h) Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße als Kovariate. i) Studie REAL 4: ANCOVA mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße als Kovariate. j) Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. k) RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse berechnet. l) Metaanalyse post hoc berechnet: Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test. m) Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast. n) Insgesamt 10 Personen der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind nicht in das FAS eingeschlossen. o) Anzahl Personen zu Baseline: N = 98 im Somapacitan-Arm und N = 53 im Somatotropin-Arm; Anzahl Personen zu Woche 52: N = 113 im Somapacitan-Arm und N = 55 im Somatotropin-Arm. p) Anzahl Personen zu Baseline N = 13 und zu Woche 52 N = 14. q) Anzahl Personen zu Baseline N = 13 und zu Woche 156 N = 11. r) Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren, die innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt waren. s) Studie REAL 4: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren, die innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt waren. t) Metaanalyse: MMRM mit Behandlung, Studie, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren, die innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt waren. u) Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Therapiebelastung. v) Aufgrund der hohen Heterogenität werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht berichtet. w) Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet 					
<p>Abkürzungen:</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; AWG: Anwendungsgebiet; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; ObsRO: Observer-Reported Outcome; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	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 REAL 1: offene Phase-III-Studie, Somapacitan vs. Somatropin, 34 Wochen

Studie REAL 2: offene Phase-III-Studie, Somapacitan vs. Somatropin, 26 Wochen

Studie REAL JP: offene Phase-III-Studie, Somapacitan vs. Somatropin, 52 Wochen

Mortalität

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatropin		Somapacitan vs. Somatropin
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität^{b)}					
REAL 1	Es traten keine Todesfälle auf.				
REAL 2	Es traten keine Todesfälle auf.				
REAL JP	Es traten keine Todesfälle auf.				

Morbidität

Endpunkt Studie	Somapacitan			Somatropin			Somapacitan vs. Somatropin
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^{c)}
Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34 (ergänzend dargestellt)							
REAL 1	120	39,11 (8,81)	-1,06 (k. A.)	119	38,10 (9,65)	-2,23 (k. A.)	1,17 [0,23; 2,11]; k.A. ^{d)}

Lebensqualität

Endpunkt Studie	Somapacitan			Somatropin			Somapacitan vs. Somatropin
	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^{f)}
Treatment Related Impact Measure (TRIM)– Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD) – Gesamtwert^{g)}							
Veränderung zu Woche 34							
REAL 1	119	46,62 (18,19)	-5,71 (12,69)	118	46,00 (15,94)	-9,99 (13,64)	4,99 [1,84; 8,14]; 0,002
SF36^{h)}							
Veränderung zu Woche 34							

Endpunkt Studie	Somapacitan			Somatotropin			Somapacitan vs. Somatotropin
	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Baseline MW (SE)	MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^{f)}
REAL 1	117	44,79 (11,70)	2,70 (9,29)	118	44,32 (11,56)	4,09 (10,19)	-1,70 [-3,93; 0,53]; 0,13

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatotropin		Somapacitan vs. Somatotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{i),k)}
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
REAL 1	120	87 (72,5)	119	95 (79,8)	-
REAL 2	61	53 (86,9)	31	21 (67,7)	-
REAL JP	46	43 (93,5)	16	11 (68,8)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse^{j)}					
REAL 1	120	7 (5,8)	119	9 (7,6)	0,77 [0,30; 2,00]; 0,68
REAL 2	61	5 (8,2)	31	2 (6,5)	1,27 [0,26; 6,18]; 1,00
REAL JP	46	0 (0)	16	0 (0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
REAL 1	120	7 (5,8)	119	11 (9,2)	0,63 [0,25; 1,57]; 0,41
REAL 2	61	4 (6,6)	31	2 (6,5)	1,02 [0,20; 5,25]; 1,00
REAL JP	46	4 (8,7)	16	0 (0)	3,26 [0,18; 57,33]; 0,25
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
REAL 1	120	0 (0)	119	4 (3,4)	0,11 [0,01; 2,02]; 0,045
REAL 2	61	1 (1,6)	31	1 (3,2)	0,51 [0,03; 7,85]; 0,74
REAL JP	46	0 (0)	16	1 (6,3)	0,12 [0,01; 2,82]; 0,11
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 %					
SUEs nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					

Endpunkt Studie	Somapacitan		Somatotropin		Somapacitan vs. Somatotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{i),k)}
Keine SUE \geq 5 %					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede					
a) Sicherheitspopulation b) Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben c) ANCOVA-Modell mit Behandlung, Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter), Geschlecht, Region, Diabetes-Status und Interaktion zwischen Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren sowie dem Baseline-Wert des Stammfettanteils als Kovariate. d) Nach Angaben im Studienprotokoll sollte ausschließlich der Effekt berechnet werden. Es erfolgte keine Hypothesentestung. e) Full Analysis Set f) Veränderung von Baseline zu Woche 25 und Woche 34 mittels MMRM mit Behandlung, Beginn der GHD-Erkrankung, Geschlecht, Region, Diabetes-Status sowie Interaktion von Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren und dem jeweiligen Instrument-spezifischen Baseline-Wert als Kovariate. g) Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast. h) Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität. i) RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse berechnet. j) Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet. k) Berechnung des G-BA Abkürzungen: GHD: Wachstumshormonmangel; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; PT: Preferred Term.RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis					

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

- a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumshormonmangel
ca. 6 700 – 8 200 Patientinnen und Patienten
- c) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist
ca. 2 450 – 3 400 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 Sogroya (Wirkstoff: Somapacitan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sogroya-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Somapacitan	27 649,89 € – 54 719,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Somapacitan	81 789,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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:

- c) Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- d) Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist
- 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 Unternehmern. 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 2. Mai 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 07.06.2024 B3

BAnz AT 08.07.2024 B6

BAnz AT 05.08.2024 B1

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Somapacitan zur Behandlung von Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel 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 26. Oktober 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Somapacitan 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 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. April 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somapacitan (Wachstums...

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1006>



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somapacitan (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre; Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Somapacitan
- **Handelsname:** Sogroya
- **Therapeutisches Gebiet:** Hormonelle Wachstumsstörung (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 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 2023-11-01-D-983)

Modul 1

(PDF 755,44 kB)

Modul 2

(PDF 480,10 kB)

Modul 3A

(PDF 1,09 MB)

Modul 3B

(PDF 1,25 MB)

Modul 4A

(PDF 12,46 MB)

Modul 4B

(PDF 2,62 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,44 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG AWG A

(PDF 382,27 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG AWG B

(PDF 329,27 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 179,45 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2024
- Mündliche Anhörung: 11.03.2024
Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 **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 Ärztesellschaften 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 **22.02.2024** 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 - Somapacitan - 2023-11-01-D-983*). 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 11.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 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 Mai 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 T. Monat JJJJ um HH:MM Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.02.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	15.02.2024
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	22.02.2024
Pfizer Pharma GmbH	22.02.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2024

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
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hr. Dr. Huraskin	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Barthel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Gemmel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Feichtner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH						
Fr. Dr. Abel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Hagenlocher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Götsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
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 Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Somapacitan / Sogroya®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Somapacitan (Sogroya®) ist zugelassen zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (<i>growth hormone</i>, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (<i>pediatric growth hormone deficiency</i>, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (<i>adult growth hormone deficiency</i>, AGHD) [1].</p> <p>Als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde für Somapacitan am 24.08.2018 eine <i>orphan designation</i> in der Indikation „Behandlung eines Wachstumshormonmangels“ durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/18/2068) und durch die Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt [2, 3]. Die <i>orphan designation</i> von Somapacitan umfasst beide Anwendungsgebiete. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.</p> <p>Am 26.10.2023 hat Novo Nordisk fristgerecht ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Somapacitan gemäß § 35a SGB V eingereicht. Die frühe Nutzenbewertung von Somapacitan wurde am 01.11.2023 durch</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestartet (Vorgangsnummer 2023-11-01-D-983). Die Bewertung von Somapacitan erfolgt für die pädiatrische Population (AWG A) und die erwachsene Population (AWG B) getrennt.</p> <p>Obwohl es sich bei der Indikation von Somapacitan um eine seltene Erkrankung handelt, hat Novo Nordisk umfangreiche Daten aus randomisierten kontrollierten Studien aus dem REAL-Studienprogramm zur Nutzenbewertung vorgelegt.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von Novo Nordisk bezieht sich auf die im Folgenden aufgeführten allgemeinen Sachverhalte der Nutzenbewertung des G-BA zum Zusatznutzen von Somapacitan in beiden Anwendungsgebieten sowie auf weitere spezifische Aspekte der Bewertungen des G-BA und des IQWiG.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>A. Anwendungsgebiet A: Kinder und Jugendliche mit GHD</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wurden durch Novo Nordisk die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4, sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um multinationale, multizentrische, offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studien, welche die Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Somapacitan im direkten Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber Norditropin® ermöglichen. Die Studien weisen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit für die metaanalytische Zusammenfassung auf. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden im Nutzendossier die Endpunkte „Körperhöhen-SDS“, „Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-reported Outcome (GHD-CIM ObsRO);“, „Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-reported Outcome (GHD-CTB ObsRO)“, „Unerwünschte Ereignisse“ und ergänzend „Wachstumsgeschwindigkeit-SDS“, <i>Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB)</i>“, <i>Growth hormone device assessment tool (G-DAT)</i>“ und <i>Growth Hormone Patient Preference Questionnaire (GH-PPQ)</i>“ herangezogen, die nach Ansicht von Novo Nordisk patientenrelevant, valide und geeignet operationalisiert worden sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen für Somapacitan Vorteile gegenüber einmal täglichem Norditropin® in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese umfassen insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none">• eine geringere Therapiebelastung der pädiatrischen Patienten, gemessen mit dem GHD-CTB ObsRO. Statistisch signifikante Vorteile im Gesamtscore und der Physischen Domäne sowie numerische Vorteile in anderen Domänen des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens verdeutlichen, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer geringeren	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiebelastung bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® führt. Zudem wurde zum letzten Untersuchungszeitpunkt in der vergleichenden Studienphase der REAL 3 nach 156 Wochen Behandlung ein klinisch relevanter Vorteil für Somapacitan in der Physischen Domäne beobachtet, der auf eine unterschiedliche Entwicklung hinsichtlich der wahrgenommenen Belastung unter den beiden Therapien hindeuten könnte.</p> <ul style="list-style-type: none">• eine geringere Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der Patienten durch die Therapie, gemessen mit dem GHD-PTB. In der vorliegenden Therapiesituation ist auch die unter Somapacitan beobachtete geringere Belastung der Eltern von betroffenen Patienten von großer Bedeutung für die Therapietreue, da insbesondere bei jüngeren Kindern die Injektionen in der Regel von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten verabreicht werden und sich die Beeinträchtigung der Eltern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder negativ auswirken kann.• eine starke Präferenz für einmal wöchentliches Somapacitan aufgrund der erheblich reduzierten Anzahl der benötigten Injektionen sowie eine subjektiv wahrgenommene und messbare Steigerung der Therapieadhärenz gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®, gemessen mit	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem <i>Growth Hormone Patient Preference Questionnaire</i> (GH-PPQ).</p> <p>Der Zusatznutzen von Somapacitan besteht demnach in einer geringeren Therapiebelastung der pädiatrischen Patienten sowie weiteren klinisch bedeutsamen Verbesserungen in der Versorgung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, die das Potenzial haben, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern. Unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise wird für Somapacitan zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ ausschließlich den „GHD-CIM ObsRO“ in beiden Studien als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung heran. Beim GHD-CIM ObsRO handelt es sich um ein krankheits-spezifisches Instrument zur Einschätzung der Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren mit GHD durch ihre Erkrankung. Hingegen wird der GHD-CTB ObsRO, ein krankheits-spezifisches Instrument zu Erfassung des Ausmaßes der Therapiebelastung durch Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren, vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies werde dadurch begründet, dass trotz umfangreicher Entwicklungs-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Konzeptionsstudien erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des CHD-CTB verblieben. Laut G-BA äußerten sich diese in einer gepoolten Validierung von PRO- und ObsRO-Version, hohen Deckeneffekten, inkonsistenten Ergebnissen zur Konstruktvalidität und unklaren Daten zur Änderungssensitivität. Die krankheitsspezifische Lebensqualität sei zudem bereits valide mit dem GHD-CIM ObsRO erfasst und Reaktionen an der Injektionsstelle würden im Rahmen der Sicherheit erhoben.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Novo Nordisk folgt nicht der Auffassung des G-BA, dass es sich beim GHD-CTB ObsRO um ein nicht ausreichend valides Instrument handelt und nimmt zu den vom G-BA vorgebrachten Kritikpunkten Stellung:</p> <p><u>Zur Patientenrelevanz des GHD-CTB</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Die Fragebögen GHD-CIM und GHD-CTB erfassen unterschiedliche Belastungsaspekte (Krankheit vs. Injektionen). Neben der Krankheitsbelastung stellt die Therapiebelastung einen relevanten Aspekt des subjektiven Erlebens der Patienten dar, der die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinflusst. Daher ist der GHD-CTB, wie auch der GHD-CIM, als patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen.• Die bestehenden Therapieoptionen gelten allgemein als wirksam und sicher und können die mit der Erkrankung verbundene	<p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.</p> <p>Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt GHD-CTB ObsRO zeigt sich in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 52 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtwert zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Belastung deutlich reduzieren. Bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen zur Behandlung von GHD stehen vielmehr die Verringerung der Therapiebelastung und die langfristige Aufrechterhaltung der Therapietreue im Vordergrund. Somapacitan ist das einzige einmal wöchentlich zu verabreichende Präparat, das die mit der Reduktion der Injektionsfrequenz einhergehende Reduktion der Therapielast durch geeignete RCT-Daten belegen kann. Die Nichtberücksichtigung des GHD-CTB ist daher mit einem entscheidenden Informationsverlust verbunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Laut G-BA weisen die GHD-CTB Überschneidungen mit Aspekten der Sicherheit auf. Novo Nordisk ist der Ansicht, dass es sich beim GHD-CTB um einen mehrdimensionalen Fragebogen handelt, der die für den Patienten relevante physische Dimension einschließt. Da die Einbeziehung von Patienten zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die direkte Rückmeldung des Patienten ohne Interpretation der Patientensicht durch einen Arzt oder eine andere Person besonders wichtig. <p><u>Zur Validität des GHD-CTB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Es handelt sich bei dem Fragebogen GHD-CTB ObsRO um ein valides Messinstrument, das von einer Expertengruppe umfangreich entwickelt und durch eine Validierungsstudie validiert wurde. Es wurden fundierte wissenschaftliche Prinzipien bei der Entwicklung des Messinstruments gemäß den regulatorischen Vorgaben der US-amerikanischen <i>Food and Drug</i> 	<p>Somapacitan. Anhand des Hedges' g lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p> <p>In der Studie REAL 3 zeigen die Auswertungen der Langzeitdaten zu Woche 156 im Gesamtwert und in der physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin. Anhand des Hedges' g lässt sich jedoch nur für die „Physische Domäne“ ein klinisch relevanter Effekt ableiten.</p> <p>Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sich die Patientinnen und Patienten in beiden Studien bezogen auf den möglichen GHD-CTB-Wertebereich (0-100) im unteren Wertebereich befinden und somit eine geringe Therapiebelastung aufweisen.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich für die Kategorie Lebensqualität kein Vorteil ableiten.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Administration</i> (FDA) und der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) sowie den Vorgaben der <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> (ISPOR) bei der Entwicklung des Messinstruments befolgt. Der GHD-CTB wurde einem ebenso strengen Validierungsprozess unterzogen wie der GHD-CIM und weist ähnliche Limitationen auf. Dass diese Limitationen nach Ansicht des G-BA gegen eine ausreichende Validierung des GHD-CTB sprechen und einen Ausschluss des Fragebogens aus der Nutzenbewertung begründet, ist aus Sicht von Novo Nordisk nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Zu den Deckeneffekten</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Der GHD-CTB und der GHD-CIM waren in der Validierungsstudie in ähnlichem Maße von Deckeneffekten betroffen. Trotzdem wurde bei 11 von 14 Items des GHD-CTB und 8 von 11 Items des GHD-CIM der gesamte Bereich (0, 1, 2, 3 und 4) der Antworten genutzt. Im Gegensatz zum GHD-CIM wurden Deckeneffekte jedoch als einer der Gründe für den Ausschluss des GHD-CTB-Fragebogens aus der Nutzenbewertung wegen unzureichender Validität genannt.• Die Items mit den höchsten Deckeneffekten in der Domäne „Beeinträchtigung sind vermutlich dadurch betroffen, dass besonders wichtige und durch die Therapie beeinträchtigte Aktivitäten, wie z.B. Reisen innerhalb des kurzen Recall-Zeitraums von nur 1 Woche nur bei wenigen Patienten auftreten konnten.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Deckeneffekte in beiden Messinstrumenten gehen vermutlich auf die vergleichsweise homogene Studienpopulation der Validierungsstudie zurück, die tendenziell weniger krank gewesen ist und überwiegend aus therapieerfahrenen Patienten bestand, die möglicherweise bereits Bewältigungsstrategien entwickelt bzw. sich auf den Umgang mit ihrer Erkrankung/Behandlungsbelastung eingestellt hatten.• Im Rahmen der Validierung wurden alle Items mit Deckeneffekten von mehr als 50 % einer genauen Prüfung unterzogen. Nach eingehender Prüfung und Item-Reduktion wurden alle verbleibenden Items mit hohen Deckeneffekten beibehalten, da sie zuvor in den kognitiven Follow-up-Interviews, die während der Entwicklungsphase der Studie durchgeführt wurden, von den Befragten als relevant und wichtig bestätigt worden waren. <p><u>Zur Validierung auf dem gepoolten Datensatz der PRO- und ObsRO-Versionen</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Die Validierung am gepoolten Datensatz war aufgrund der hohen Ähnlichkeit der Ergebnisse der PRO- und ObsRO-Versionen des GHD-CTB gerechtfertigt und ist aus Sicht der Experten (das Fragebogenentwickler-Team und die Gutachter des Manuskripts) nicht als nachteilig angesehen worden. <p><u>Zur Known-Groups-Validität</u></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">Für beide Fragebögen wurden die <i>a priori</i> definierten Hypothesen zur Known-Groups-Validität nicht für alle Domänen bestätigt. <i>Post-hoc</i> Hypothesen waren jedoch für die anderen Domänen und den Gesamtscore signifikant. Da die Known-Groups-Validität des GHD-CIM dadurch nicht in Frage gestellt worden ist, muss auch für den GHD-CTB davon ausgegangen werden, dass ausreichende Ergebnisse zur Known-Groups-Validität vorliegen. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse zur Konvergenzvalidität, dass der GHD-CTB ein konstruktvalider Fragebogen ist. <p><u>Zur Änderungssensitivität</u></p> <ul style="list-style-type: none">Zur Beurteilung der Änderungssensitivität des Fragebogens im Rahmen der nicht-interventionellen Validierungsstudie wurde die Veränderung der wahrgenommenen Therapiebelastung in der "therapienaiven" Population innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn untersucht. Dieses Vorgehen basierte auf der Annahme, dass kurz nach Beginn der Wachstumshormontherapie eine messbare Reduktion der Therapiebelastung zu erwarten ist, da bei einigen Kindern und Eltern, die zu Beginn der Therapie Schwierigkeiten haben, eine Adaptation stattfindet, so dass die Therapie Teil ihrer täglichen Routine werden kann und sie zunächst weniger belastet. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der nach Therapiebeginn einsetzende Wachstumsschub die wahrgenommene Therapiebelastung zunächst reduziert.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der GHD-CTB-Fragebogen wurde von behandlungsnaiven Patienten erst eine Woche nach Beginn der Behandlung zum ersten Mal ausgefüllt und per Post zugeschickt. Zur Beurteilung der Änderungssensitivität wurde die Effektstärke, berechnet als durchschnittliche Veränderung zwischen Baseline und der Untersuchung in Woche 12, geteilt durch die Standardabweichung zur Baseline, herangezogen.• Die Daten des 208 Wochen-Datenschnitts der REAL 3-Studie deuten darauf hin, dass Patienten, die zu Woche 156 von Norditropin® auf Somapacitan umgestellt wurden, eine deutliche Reduktion der Therapiebelastung, gemessen mit dem GHD-CTB, erfuhren. Bei den Patienten, die weiterhin Somapacitan anwendeten, blieb die Therapiebelastung von Woche 156 bis Woche 208 auf anhaltend niedrigem Niveau erhalten. Dies zeigt anschaulich, dass der GHD-CTB hinreichend änderungssensitiv ist und bestätigt die Ergebnisse die bereits in der Metaanalyse den Studien REAL 3 und REAL 4 gezeigten Verbesserungen hinsichtlich der Therapiebelastung durch die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan im Vergleich zu einmal täglichem Norditropin®. <p><u>Schlussfolgerung</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte ist aus Sicht von Novo Nordisk sichergestellt, dass der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen patientenrelevant und ausreichend valide ist, um belastbare Aussagen zur Therapiebelastung von Kindern mit GHD	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Nutzenbewertung zu treffen und wichtige Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Somapacitan zu liefern.</p> <p>Darüber hinaus betont Novo Nordisk, dass die vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit, Therapiebelastung der Eltern mittels GHD-PTB, Einfachheit der Handhabung und Lagerung des Injektionsgerätes mittels G-DAT und Patientenpräferenz mittels GH-PPQ wichtige Erkenntnisse für die Nutzenbewertung von Somapacitan liefern und daher in die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan einbezogen werden sollten.</p> <p>B. Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit GHD</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel (AWG B) zog Novo Nordisk die Ergebnisse der REAL JP-Studie heran. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-3a-Studie, die in mehreren Studienzentren in Japan durchgeführt wurde. Die Studie liefert vergleichende Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Therapiezufriedenheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu einmal täglich verabreichtem Norditropin® bei 62 erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel über einen Behandlungszeitraum von insgesamt 52 Wochen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der REAL JP-Studie hat Novo Nordisk im Nutzendossier aufgrund von signifikanten Vorteilen in der Therapie-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zufriedenheit bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit von Somapacitan gegenüber Norditropin® insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Somapacitan abgeleitet.</p> <p>Zwei weitere zulassungsbe gründende Studien, REAL 1 und REAL 2, wurden von Novo Nordisk aus der Bewertung ausgeschlossen, da die Anwendung von Somapacitan bei einem erheblichen Anteil der Patienten in diesen Studien nicht zulassungskonform erfolgte und damit das Kriterium der Prüfintervention für den Einschluss dieser Studien in die Nutzenbewertung nicht erfüllt war. Die Fachinformation von Somapacitan sieht vor, dass die Initialdosis patientenindividuell titriert wird [1]. Bei 51,2 % der Somapacitan-Gruppe in REAL 1 und 55,7 % der Somapacitan-Gruppe in REAL 2 konnte jedoch das in der Fachinformation vorgegebene Titrationsziel, innerhalb von 12 Monaten Titration den IGF-1 SDS-Zielbereich von 0 bis +2 zu erreichen, im Rahmen der zeitlich begrenzten 8-wöchigen Dosistitrationsphasen mit bis zu 4 Titrationsschritten dieser Studien nicht erreicht werden. Unabhängig davon wurden dennoch alle Patienten gemäß Studienprotokoll in die Erhaltungsphase überführt und mit der Dosis aus dem letzten Titrationsschritt als Erhaltungsdosis weiterbehandelt. Aufgrund dieses Vorgehens konnte bei einem erheblichen Anteil der Patienten keine adäquate Dosierung erzielt werden [4]. In der Studie REAL 1 war zudem das vorgegebene Titrationsziel niedriger als in der Fachinformation empfohlen, so dass die Titration möglicherweise vorzeitig beendet wurde. Nach Angaben der EMA ist anzunehmen, dass infolgedessen eine zu geringe Dosis Somapacitan verabreicht wurde [4]. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Möglichkeit einer deutlich längeren und</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>flexibleren patientenindividuellen Dosistitration mit bedarfsabhängig mehr Dosierungsschritten in der realen Versorgung eine adäquate Doseinstellung ermöglicht [4]. Die in den Studien REAL 1 und REAL 2 gewonnenen Erkenntnisse sind daher nur eingeschränkt auf die reale Therapiesituation übertragbar und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet. Auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse dieser Studien im Dossier wurde daher verzichtet.</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die Anwendung von Somapacitan in den REAL-Studien zwar nicht vollständig zulassungskonform erfolgte, die Berücksichtigung des IGF-1-Spiegels im Serum als Kontrollwert jedoch nur eine „Kann“-Empfehlung für die Dosistitration darstelle [5]. Insofern scheinen auch andere klinische Parameter bei der Beurteilung der Therapie eine Rolle zu spielen, so dass bei Nichterreichen des oberen Referenzbereichs nicht per se von einer nicht fachinformationskonformen Dosierung/Behandlung ausgegangen werden könne, so der G-BA. Zwar sei auch nach Auffassung des G-BA unter diesen Umständen von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen. Dennoch wurden die Studien REAL 1 und REAL 2 in die Nutzenbewertung einbezogen und deren Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p>	<p>In der Studie REAL 1 wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 2:2:1 (Somapacitan: Somatropin: Placebo) in die Behandlungsgruppen randomisiert; stratifiziert nach Region, Geschlecht und Diabetes-Status. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine 35-wöchige</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist die Berücksichtigung der Studien REAL 1 und REAL 2 für die Nutzenbewertung durch den G-BA aus mehreren Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Messung des IGF-1-Spiegels im Serum gilt heutzutage als der Goldstandard für die optimale Dosiseinstellung der Wachstumshormon-Substitutionstherapie. Das Nichterreichen des gemäß Fachinformation vorgegebenen IGF-1-Titrationsziels bedeutet eine unzureichende Dosierung für die betroffenen Patienten. • Ein beträchtlicher Anteil der Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen der Studien REAL 1 und REAL 2 war in Folge der unzureichenden Dosierung von Somapacitan untertherapiert. Dies führt zur Unterschätzung des Therapieeffekts von Somapacitan und verhindert eine valide Interpretation der Ergebnisse. • Aufgrund der unterschiedlichen Verblindung der Somapacitan- und Norditropin®-Studienarme ist ein Vergleich der Behandlungseffekte auf Basis subjektiv berichteter Ergebnisse mit einem zusätzlichen hohen Verzerrungsrisiko behaftet, das eine valide Interpretation der Ergebnisse ausschließt. • Die Ergebnisse der Studien REAL 1 und REAL 2 sind aufgrund der beschriebenen Verzerrungseffekte nicht bewertbar und daher von der Nutzenbewertung auszuschließen. Mit der Studie REAL JP liegt eine hinreichend robuste Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan bei Erwachsenen mit GHD vor. 	<p>direktvergleichende Phase und eine anschließende Extensionsphase. Für die Nutzenbewertung wird der aktivkontrollierte Vergleich von Somapacitan (N=121) gegenüber Somatropin (N=119) während der 35-wöchigen direktvergleichenden Studienphase berücksichtigt. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 23 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten GHD.</p> <p>Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ der Studie REAL 1 wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte für die Endpunktkategorie Morbidität vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Studie REAL 1 anhand des SF-36 zu Woche 34 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand des TRIM-AGHD zeigt sich in der Studie REAL 1 zu Woche 34 ein statistisch signifikanter Nachteil von Somapacitan gegenüber Somatropin, der aufgrund der Untertherapie im Verumarm nicht abschließend bewertet werden kann.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie REAL 1 für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Somapacitan. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch eine wahrscheinliche Untertherapie der Patientinnen und Patienten im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren möchte Novo Nordisk bekräftigen, dass sowohl die Therapiezufriedenheit mittels TSQM 9 als auch Veränderungen der Körperzusammensetzung wichtige patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen und den therapielevanten Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan nachweisen.</p> <p>Auf die genannten Punkte wird weiter unten im Detail eingegangen.</p> <p>Anwendungsgebiet A: Kinder und Jugendliche mit GHD</p> <p>I. Die Fragebögen GHD-CIM und GHD-CTB erfassen unterschiedliche Belastungsaspekte (Krankheit vs. Injektionen). Neben der Krankheitsbelastung stellt die Therapiebelastung einen relevanten Aspekt des subjektiven Erlebens der Patienten dar, der die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinflusst.</p> <p>Der G-BA schreibt in der Nutzenbewertung zur Patientenrelevanz des GHD-CTB Fragebogens:</p> <p><i>„Analog dem GHD-CIM ist auch der GHD-CTB multidimensional und strukturell ähnlich dem Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Allerdings entspricht die Behandlungsbelastung nur einem Teilaspekt der Lebensqualität, die zudem bereits mit dem GHD-CIM valide erfasst ist. Der Einordnung des Instruments zur Lebensqualität durch den pU kann somit nicht uneingeschränkt gefolgt werden, da es sich insbesondere bei den Items der physischen</i></p>	<p>Insgesamt lassen sich daher keine Vor- oder Nachteile in den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ableiten.</p> <p>Der GHD-CTB ObsRO ist ein krankheitsspezifisches Instrument zu Erfassung des Ausmaßes der Therapiebelastung durch Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt.</p> <p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.</p> <p>Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Domäne eher um Aspekte der Sicherheit handelt (z. B. Schmerzen und Stechen durch die Injektionen).“ (G-BA Nutzenbewertung, S. 39)</i></p> <p>sowie</p> <p><i>„Die krankheitsspezifische Lebensqualität ist zudem bereits valide mit dem GHD-CIM erfasst und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.“ (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Die Einschätzung des G-BA, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität allein mit dem GHD-CIM, ohne den GHD-CTB bereits valide erfasst werde, wird von Novo Nordisk nicht geteilt.</p> <p>Zum einen beschreibt der G-BA in der Bewertung des GHD-CIM selbst, dass es fraglich sei, ob der Fragebogen tatsächlich alle Aspekte der Lebensqualität erfasse, da bei der Entwicklung offensichtlich nicht das multidimensionale Konzept der Lebensqualität, sondern die Krankheitslast im Vordergrund gestanden habe. Die endgültige Struktur des Fragebogens, die sowohl körperliche als auch psychische und emotionale Bereiche umfasst, werde jedoch als ausreichende Annäherung an das Konzept der Lebensqualität angesehen (vgl. S. 35f der Nutzenbewertung). Insofern wird an dieser Stelle lediglich die Annahme getroffen, dass der GHD-CIM als Annäherung an das Konzept der Lebensqualität angesehen werden kann. Es ist nicht davon auszugehen, dass der GHD-CIM das Konzept der Lebensqualität grundsätzlich umfassend erfasst, da der inhaltliche Fokus des GHD-CIM-Fragebogens auf der Krankheitslast liegt. Zudem ist die</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiebelastung ein Aspekt der Lebensqualität, der im GHD-CIM nicht erfasst wird. Der GHD-CIM erfasst die Belastung durch Wachstumshormonmangel und die damit verbundenen klinischen Beeinträchtigungen wie Kleinwuchs und Müdigkeit auf die körperliche Funktionsfähigkeit, das soziale Wohlbefinden und das emotionale Wohlbefinden [6]. Der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität von Kindern mit GHD wird im GHD-CIM nicht untersucht. Im Rahmen der Entwicklungs- und Konzeptionsstudien zum GHD-CTB-Fragebogen wurden drei Dimensionen der Therapiebelastung von Kindern mit GHD identifiziert, die das körperliche Wohlbefinden, das emotionale Wohlbefinden und die Beeinträchtigung umfassen [7]. Der GHD-CTB ist demnach, wie der G-BA bereits zutreffend beschreibt, analog dem GHD-CIM multidimensional und strukturell ähnlich dem Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vgl. S. 39 der G-BA Nutzenbewertung).</p> <p>Neben der Krankheitsbelastung stellt die Therapiebelastung einen relevanten Aspekt des subjektiven Erlebens von GHD-Patienten dar. Die heute zur Verfügung stehenden rekombinanten Wachstumshormontherapien gelten allgemein als wirksam und sicher, so dass eine therapietreue Anwendung der Wachstumshormontherapie die Krankheitslast spürbar reduziert und vielen Patienten ein weitgehend normales Leben ermöglicht. Es ist daher zu erwarten, dass der Einfluss der beiden Wachstumshormonpräparate auf die empfundene Krankheitslast ähnlich sein wird. Aufgrund der nahezu lebenslangen Notwendigkeit der einmal täglichen Injektionen besteht jedoch ein erheblicher Bedarf an weniger belastenden Therapieoptionen, die eine</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>langfristige Therapietreue aufrechterhalten können. Ist die Anwendung einer der Therapieoptionen jedoch mit einer deutlich höheren Belastung für den Patienten verbunden, so wird dieser wesentliche patientenrelevante Aspekt mit dem GHD-CIM nicht abgefragt und ein wichtiger Erkenntnisgewinn geht verloren. Es ist von Bedeutung, zwischen diesen beiden Konzepten zu unterscheiden und sowohl den Einfluss der Krankheitsbelastung als auch den Einfluss der Therapiebelastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit GHD zu untersuchen. Daher ist der GHD-CTB, wie auch der GHD-CIM, als patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen.</p> <p>Aus Sicht der EMA spielen solche Informationen zum Einfluss auf die Lebensqualität eine potenziell wichtige Rolle für die Auswahl eines Arzneimittels bei ähnlichem Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil:</p> <p><i>“In chronic non life threatening conditions requiring long term treatments, when the two drugs have similar efficacy and safety, the information on HRQL might be important for the choice of one medicinal product over the other in the current clinical practice.”</i> (EMA reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life measures in the evaluation of medicinal products, S. 5 [8])</p> <p>Aber auch für die Nutzenbewertung ist eine möglichst breitgefächerte subjektive Berichterstattung von großer Bedeutung, um eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zu ermöglichen. Von den bereits zugelassenen langwirksamen</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapeutika liefern die Studien REAL 3 und REAL 4 als einzige RCTs valide vergleichende Evidenz für eine Reduktion der Therapiebelastung im Vergleich zu einmal täglich verabreichtem Wachstumshormon.</p> <p>Auch die Kritik, der GHD-CTB weise Überschneidungen mit Aspekten der Sicherheit auf, ist nicht gerechtfertigt, weil es sich beim GHD-CTB, wie vom G-BA selbst beschrieben, um einen mehrdimensionalen Fragebogen handelt. In der Entwicklungs- und Konzeptionsphase des Fragebogens wurde die physische Dimension als integraler Bestandteil des GHD-CTB-Fragebogens herausgestellt. Alle Items der physischen Domäne wurden in der Entwicklungs- und Konzeptionsphase des Fragebogens als relevant für die Patienten identifiziert. Sie stellen somit eine Dimension der Therapiebelastung innerhalb des multidimensionalen GHD-CTB dar. Die Nichtberücksichtigung von injektionsbedingten körperlichen Belastungen (Schmerzen und Stechen bei Injektionen, Hämatombildung und Wundsein an der Injektionsstelle), die als patientenrelevante Therapiebelastung wahrgenommen werden, würde gerade die Multidimensionalität des GHD-CTB in Frage stellen.</p> <p>Auch aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsperspektiven weist die physische Domäne des GHD-CTB einen deutlichen Mehrwert gegenüber der Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit auf. Die Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Rahmen der Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit durch den Prüfarzt erfasst, der die klinische Relevanz der berichteten Ereignisse beurteilt. Demgegenüber ermöglicht die physische Dimension der GHD-CTB eine umfassendere und differenziertere Dokumentation der Art und Häufigkeit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>injektionsbedingter körperlicher Belastungen des Kindes. Entscheidend ist dabei, dass die Bewertung dieser Parameter direkt durch den Patienten oder auf der Basis von Beobachtungen des Patienten durch seine Eltern erfolgt. Da die Einbeziehung von Patienten zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die direkte Rückmeldung des Patienten ohne Interpretation der Patientensicht durch einen Arzt oder eine andere Person besonders wichtig.</p> <p>II. Der GHD-CTB wurde einem ebenso strengen Validierungsprozess unterzogen wie der GHD-CIM und weist ähnliche Limitationen auf. Dass diese Limitationen nach Ansicht des G-BA gegen eine ausreichende Validierung des GHD-CTB sprechen, ist nicht gerechtfertigt.</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Zur Validität des GHD-CTB zieht der G-BA folgendes Fazit:</p> <p><i>„Insgesamt verbleiben trotz umfangreicher Entwicklungs- und Konzeptionsstudien erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des GHD-CTB. Diese äußern sich in einer gepoolten Validierung von PRO- und ObsRO-Version, hohen Deckeneffekten, inkonsistenten Ergebnissen zur Konstruktvalidität und unklaren Daten zur Änderungssensitivität.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S.40)</p> <p>Schließlich wird der GHD-CTB vom G-BA <i>„aufgrund fehlender Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S.38)</p>	<p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität. Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p>

Position von Novo Nordisk

In Ermangelung geeigneter Instrumente zur Erfassung der Therapiebelastung wurde der GHD-CTB speziell als krankheitsspezifisches Instrument für Patienten mit GHD entwickelt, das geeignet ist, den Einfluss der Therapiebelastung durch die Wachstumshormon-Substitutionstherapie auf Patienten mit GHD umfassend und multidimensional abzubilden.

Wie vom G-BA beschrieben, basieren der GHD-CTB und der GHD-CIM auf den gleichen Entwicklungs- und Validierungsstudien [6, 7, 9, 10]. Das bedeutet, dass beide Fragebögen einem strengen Validierungsprozess nach state-of-the-art Methodik unterzogen wurden. Der Entwicklungsprozess beider Messinstrumente folgte soliden wissenschaftlichen Prinzipien für die Entwicklung von PRO- und ObsRO-Messinstrumenten gemäß den Richtlinien der FDA und der EMA sowie den Empfehlungen der ISPOR für die Entwicklung von pädiatrischen PRO-Messinstrumenten [8, 11, 12].

Der Entwicklungs- und Validierungsprozess beider Fragebögen wurde umfassend dokumentiert und die Ergebnisse wurden auf mehreren wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt und in referierten Fachzeitschriften publiziert [6, 7, 9, 10]. Beide Instrumente, der GHD-CIM ObsRO und der GHD-CTB, haben sich als zuverlässige und valide krankheitsspezifische Instrumente erwiesen, die ein vollständigeres, patientenzentriertes Bild der Erfahrungen mit der Wachstumshormontherapie bei Kindern liefern können [6, 10].

Die Untersuchung der Validität von Fragebögen basierend auf Itemantworten, die in Skalen zusammengefasst werden, hat zum Ziel, den Bias der Skalen anhand von empirischen Daten zu prüfen und zu bewerten. Es liegt auf der Hand, dass dabei potentielle Schwachstellen in den psychometrischen Eigenschaften identifiziert werden. Da im

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesamten Entwicklungsprozess eines Messinstruments ein möglichst ausgewogenes Verhältnis zwischen qualitativen und quantitativen Merkmalen erreicht werden muss, ist am Ende das Gesamtbild entscheidend dafür, ob ein Messinstrument das Zielkriterium zuverlässig und valide abbildet.</p> <p>Die psychometrischen Eigenschaften des GHD-CTB stützen in ihrer Gesamtinterpretation die Validität des Fragebogens als PRO- und ObsRO-Maß zur Erfassung der Behandlungsbelastung von Kindern mit GHD in klinischen und Forschungssituationen [10]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung geäußerte Kritik stellt daher die Validität des GHD-CTB nicht grundsätzlich in Frage. Vielmehr müssen die mit diesem Messinstrument erzielten Ergebnisse im Kontext der identifizierten Limitationen betrachtet und interpretiert werden.</p> <p>Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die meisten der vom G-BA genannten Einschränkungen hinsichtlich der Validität des GHD-CTB-Fragebogens auch für den GHD-CIM zutreffen (z. B. Deckeneffekte, nicht alle <i>a priori</i> getroffenen Annahmen zur Known-Groups-Validität bestätigt, unklare Angaben zur Änderungssensitivität):</p> <ul style="list-style-type: none">• Laut G-BA bestehen erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des GHD-CTB u. a. aufgrund hoher Deckeneffekte. Die vom G-BA angeführten hohen Deckeneffekte beim GHD-CTB von bis zu 82,7 % wurden jedoch nur bei einem Item beobachtet [10]. Bei den anderen Items liegen die Deckeneffekte zwischen 17,3 % und 78,6 %. Bei 11 von 14 Items des GHD-CTB-Fragebogens wurde die gesamte Bandbreite der Antwortmöglichkeiten (von 0 = nie/gar nicht bis	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4 = immer) von den Befragten genutzt. Ähnlich hohe Deckeneffekte (14,3 % bis 63,3 %) wurden auch in der endgültig validierten Version des GHD-CIM-Fragebogens festgestellt [6]. Beim GHD-CIM wurde bei 8 der 11 Items die gesamte Bandbreite der Antwortmöglichkeiten (0-4) genutzt. Es zeigt sich also, dass beide Messinstrumente in der Validierungsstudie in ähnlichem Maße von Deckeneffekten betroffen waren. Dennoch werden diese Ergebnisse in der Nutzenbewertung unterschiedlich bewertet. Bei der Diskussion der Validität des GHD-CIM sollte dies laut G-BA bei der Interpretation der Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 berücksichtigt werden. Im Gegensatz zum GHD-CIM wurden Deckeneffekte jedoch als einer der Gründe für den Ausschluss des GHD-CTB-Fragebogens aus der Nutzenbewertung wegen unzureichender Validität genannt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein weiterer Ausschlussgrund für die GHD-CTB ist nach Auffassung des G-BA die inkonsistente Ergebnislage zur Konstruktvalidität des GHD-CTB. In diesem Zusammenhang wird kritisiert, dass nur eine <i>a priori</i> Hypothese zur Known-Groups-Validität (längere Vorbereitung und Verabreichung der Injektionen führt zu höherer emotionaler Belastung) bestätigt werden konnte. Die <i>a priori</i> Hypothesen für die anderen Domänen (weniger Schmerzen bei längerer Behandlung) und den Gesamtwert des GHD-CTB (geringere Belastung bei Kindern mit früherem Behandlungsbeginn) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Obwohl auch im GHD-CIM nur für die beiden Domänen „Emotionales Wohlbefinden“ und „Soziales Wohlbefinden“ die <i>a priori</i> Hypothesen zur Known-Groups-Validität statistisch signifikante Ergebnisse lieferten [6],	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen aus Sicht des G-BA für das GHD-CIM überwiegend ausreichende bzw. hypotesenkonforme Ergebnisse zur Known-Groups-Validität (QoLISSY-Domänen) vor.</p> <ul style="list-style-type: none">• Schließlich werden unklare Daten zur Änderungssensitivität als weiterer Grund für den Ausschluss des GHD-CTB genannt. Allerdings wird auch beim GHD-CIM kritisiert, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um die Änderungssensitivität des Instruments (GHD-CIM) bestätigen zu können. Darüber hinaus weisen beide Fragebögen ein ähnliches Maß an Änderungssensitivität auf [6, 10]. <p>Es ist nachvollziehbar, dass die vom G-BA geäußerte Kritik bei der Interpretation der Ergebnisse des GHD-CIM im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sei. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, dass hinsichtlich der Validität des GHD-CTB erhebliche Unsicherheiten bestünden, die einen Ausschluss des Fragebogens aus der Nutzenbewertung rechtfertigen würden.</p> <p>In den folgenden Abschnitten wird ausführlich begründet, warum die vom G-BA vorgebrachten Kritikpunkte einen Ausschluss des GHD-CTB aus der Nutzenbewertung nicht rechtfertigen.</p> <p>III. Zur Validierung auf dem gepoolten Datenset des GHD-CTB</p> <p>Position des G-BA</p> <p>In der Nutzenbewertung wird als ein Ausschlussgrund für den GHD-CTB genannt, dass die Validierung auf dem gepoolten Datenset für die ObsRO- und PRO-Varianten gemeinsam erfolgte, da eine</p>	<p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedliche Performanz der beiden Versionen nicht auszuschließen sei:</p> <p><i>„Da sich nach Auffassung der Autoren die Ergebnisse zwischen PRO- und ObsRO-Version nach Angaben des pU nicht substantiell unterscheiden, erfolgt die Validierung des GHD-CTB auf einem gepoolten Datenset für die ObsRO- und PRO-Version gemeinsam. Dieses Vorgehen ist kritisch zu sehen, da eine unterschiedliche Performanz der beiden Versionen im Rahmen der psychometrischen Validierung nicht auszuschließen ist. Nur für einzelne Gütekriterien liegen separate Auswertungen vor. In explorativen und konfirmatorischen Faktorenanalysen des gepoolten Datensets konnte die theoretisch angenommene Fragebogenstruktur weitgehend bestätigt werden.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Nach Angaben der Autoren der Validierungspublikation ergab die Itemanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Angaben der Eltern und denen der Kinder, die eine getrennte Untersuchung der Gruppen erforderlich gemacht hätten [10]. Die Items der PRO- und ObsRO-Versionen sind nahezu identisch und die Ergebnisse zeigten in mehreren psychometrischen Tests eine hohe Ähnlichkeit. Aus diesem Grund war es aus Sicht der Fragebogenentwickler gerechtfertigt, die Validierung am gepoolten Datensatz durchzuführen.</p> <p>Im Rahmen der Veröffentlichung wurden die Ergebnisse der Validierungsstudie [10] vorher einem Peer Review unterzogen. Dabei</p>	<p>Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hielten die Gutachter des Manuskripts die zur Verfügung gestellten gepoolten Daten für ausreichend und aussagekräftig und forderten keine separaten Auswertungen für PRO- und ObsRO-Daten für die Aufnahme in die Publikation. Dies deutet darauf hin, dass ein solches Vorgehen aus Expertensicht nicht als nachteilig anzusehen ist.</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist daher die Validierung auf dem gepoolten Datenset des GHD-CTB gerechtfertigt und stellt die Validität des Fragebogens nicht in Frage.</p> <p>IV. Zu den Deckeneffekten im GHD-CIM und GHD-CTB</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Der G-BA kritisiert darüber hinaus das Vorliegen ausgeprägter Deckeneffekte gleichermaßen beim GHD-CIM:</p> <p><i>„Nach Überprüfung des 33-Item-Fragebogens auf Redundanz und Verständlichkeit wurde das Instrument auf die finalen 11 Items reduziert. Auf Basis explorativer und confirmatorischer Faktorenanalysen wurden zudem nur 3 Domänen beibehalten. Aber auch die verbleibenden Items zeigten ausgeprägte Deckeneffekte, insbesondere bei den Items der Domänen „Kognitives Wohlbefinden“ und „Emotionales Wohlbefinden“ (ca. 60 %) [...]“</i></p> <p><i>- Aufgrund der hohen Deckeneffekte (entspricht niedriger Belastung bzw. bestem Gesundheitszustand) ist jedoch unklar, ob die Teilnehmenden der Validierungsstudie eine geringe Krankheitslast hatten oder einige Items nicht belastend und damit irrelevant für die Mehrheit der Personen waren.“ (G-BA Nutzenbewertung, S. 35f)</i></p>	<p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.</p> <p>Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und beim GHD-CTB:</p> <p><i>„Analog zum GHD-CIM zeigen sich ausgeprägte Deckeneffekte in beiden Versionen des CHD-CTB (bis zu 83 %). Dies bedeutet, dass keine weitere Verbesserung erreicht werden kann.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk stellen Deckeneffekte nicht die Validität des Fragebogens per se in Frage, sondern können sich lediglich auf die Responsivität des Messinstruments auswirken (d.h. Patienten, die sich bereits auf dem besten Niveau befinden, können keine messbare Verbesserung mehr zeigen).</p> <p>Ein Grund für mögliche Deckeneffekte, der bereits von den Autoren der Validierungsstudie beschrieben wurde, ist die vergleichsweise homogene Studienpopulation der Validierungsstudie [10]. Wie die Angaben von 88,9 % der Eltern, die den Gesundheitszustand ihres Kindes als "ausgezeichnet" oder "sehr gut" bewerteten, vermuten lassen, scheint die Studienpopulation der Validierungspublikation tendenziell weniger krank gewesen zu sein. Zudem handelte es sich bei den Teilnehmern der Validierungsstudie zu einem großen Teil um therapieerfahrene Personen (Maintenance-Gruppe), die vermutlich deshalb eine geringere Krankheits- und Therapiebelastung empfanden, weil sie bereits Bewältigungsstrategien entwickelt bzw. sich auf den Umgang mit ihrer Erkrankung/Behandlungsbelastung eingestellt hatten. Es ist davon auszugehen, dass in einer stärker diversifizierten Population</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weniger Deckeneffekte auftreten würden, da sich mehr Patienten in einem kränkeren bzw. stärker beeinträchtigten Zustand befinden würden.</p> <p>Trotz dieser Einschränkungen der Validierungsstichprobe wurde jedoch bei 11 von 14 Items des Fragebogens die gesamte Bandbreite der Antwortmöglichkeiten (von 0 = nie/gar nicht bis 4 = immer) von den Befragten genutzt, was zeigt, dass sowohl die Items als auch die Bandbreite der Antwortmöglichkeiten sinnvoll gewählt wurden [10].</p> <p>Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die höchsten Deckeneffekte im GHD-CTB bei den Items der Domäne „Beeinträchtigung“ auftraten:</p> <p><i>Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ... „</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>„manche Dinge wegen der Injektionen verpasst hat?“: 82,7 %;</i>• <i>„wegen der Injektionen seine Pläne ändern musste?“: 78,6 %;</i>• <i>„die Dinge, die es gerne tun wollte, wegen der Injektionen unterbrechen musste?“: 74,5 %.</i> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass Patienten und ihre Eltern regelmäßig versuchen werden, ihre Aktivitäten so gut wie möglich mit den Injektionen in Einklang zu bringen. Dies gilt insbesondere für wichtige und planbare Aktivitäten, wie z.B. Reisen, die am stärksten von der erzwungenen Rücksichtnahme auf die dauerhafte Kühlung und die Injektionszeiten betroffen sind [1, 13, 14] und nicht unbedingt innerhalb der kurzen Recallzeit von nur einer Woche stattfinden. Es liegt daher in der Natur dieser Items, dass sie mit hohen Deckeneffekten einhergehen.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidend ist, dass aus allen Items mit Deckeneffekten dennoch wichtige Rückschlüsse auf die Therapiebelastung der Patienten gezogen werden können. Im Rahmen der Validierung wurden alle Items mit Deckeneffekten von mehr als 50 % einer genauen Prüfung unterzogen. Dabei wurden 3 Items entfernt, die sich im Rahmen der Validierung als konzeptionell redundant erwiesen. Zwei dieser entfernten Items wiesen hohe Deckeneffekte auf. Da eine umfassende Beurteilung der Patientensicht von größerer Bedeutung ist, wurde entschieden, die verbleibenden Items trotz vorhandener Deckeneffekte beizubehalten. Diese wurden zuvor in den kognitiven Follow-up-Interviews, die während der Entwicklungsphase der Studie durchgeführt wurden, von den Befragten als relevant und wichtig bestätigt [10].</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk stellen die Deckeneffekte nicht die Validität des GHD-CTB in Frage.</p> <p>V. Zur Known-Groups-Validität des GHD-CTB</p> <p>Position des G-BA</p> <p>In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass bei der Known-Groups-Validität nur die Hypothese für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ bestätigt werden konnte, nicht jedoch für die anderen Domänen bzw. den Gesamtwert:</p> <p><i>„Im gepoolten Datenset konnten die Hypothesen zur konvergenten Validität, in Form von Korrelationen zu verwandten Konstrukten, weitgehend bestätigt werden. Dagegen konnte bei der Known-Groups-Validität nur die Hypothese bestätigt werden, dass eine</i></p>	<p>Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität.</p> <p>Daher werden die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO der beiden Studien lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>längere Vorbereitung und Verabreichung der Injektion (< 2 Minuten, 2–5 Minuten, > 5 Minuten) zu einer größeren emotionalen Belastung führt. Die Hypothesen für die anderen Domänen (weniger Schmerz bei längerer Behandlung) und den Gesamtwert (geringere Belastungen bei Kindern mit früherem Behandlungsstart) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</p> <p>In der Gesamtbewertung des Endpunkts werden diese „<i>inkonsistenten Ergebnisse zur Konstruktvalidität</i>“ als einer der Gründe für die Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des GHD-CTB und dessen Nichtberücksichtigung für die Nutzenbewertung genannt.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Der methodische Ansatz der Validierungsstudie zur Bewertung der Known-Groups-Validität sah vor, dass in den Fällen, in denen mehr als eine Hypothese pro Domäne vorgeschlagen wurde, <i>a priori</i> entschieden wurde, dass der Nachweis einer Hypothese pro Domäne ausreicht, um die Validität zu beanspruchen [10]. Die Hypothesen des GHD-CTB wurden aus der klinischen Erfahrung und den in der Literatur verfügbaren Daten abgeleitet. Im Rahmen der Known-Groups-Validität konnte <i>a priori</i> die Hypothese für die Unterscheidung nach der Dauer der Verabreichung einer Injektion bestätigt werden, dass eine längere Vorbereitung und Verabreichung der Injektion (< 2 Minuten, 2-5 Minuten, > 5 Minuten) zu einer höheren emotionalen Belastung führt. Diese Hypothese war post-hoc auch für die anderen Domänen und den</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtscore signifikant ($p < 0,01$ für die Domäne „Beeinträchtigung“ und $p < 0,001$ für die anderen Domänen und den Gesamtscore).</p> <p>Ähnlich verhielt es sich auch beim GHD-CIM. Die <i>a priori</i> getroffenen Validitätshypothesen der Known-Groups-Validität waren nur für die zwei Domänen „Emotionales Wohlbefinden“ und „soziales Wohlbefinden“ signifikant ($p < 0,05$) [6]. Darüber hinaus konnten in allen Domänen und dem Gesamtscore zwischen unterschiedlichen Niveaus der Bewältigung und des emotionalen Wohlbefindens <i>post hoc</i> unterschieden werden. Für die <i>a priori</i> Hypothesen zum Alter bei Behandlungsbeginn (Steigender negativer Einfluss der Erkrankung mit zunehmendem Alter bei Behandlungsbeginn) und zur Verbesserung der Körpergröße in Verbindung mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion wurden keine statistischen Signifikanzen beobachtet.</p> <p>Die <i>a priori</i> definierten Hypothesen zur Known-Groups-Validität konnten somit für beide Fragebögen nicht vollständig bestätigt werden. Die Bewertung des GHD-CIM ergab aus Sicht des G-BA mehrheitlich ausreichende bzw. hypothesenkonforme Ergebnisse hinsichtlich der Known-Groups-Validität (vgl. G-BA Nutzenbewertung, S. 35).</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist daher auch für den GHD-CTB davon auszugehen, dass ausreichende Ergebnisse zur Known-Groups-Validität vorliegen, die die Validität des Fragebogens nicht in Frage stellen.</p> <p>Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse zur Konvergenzvalidität, dass der GHD-CTB ein konstruktvalider Fragebogen ist.</p> <p>VI. Zur Änderungssensitivität des GHD-CTB</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position des G-BA</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt an der Validität des GHD-CTB, der zum Ausschluss des Fragebogens von der Nutzenbewertung beigetragen haben soll, bezieht sich auf eine unklare Darstellung der Analysen zur Änderungssensitivität des Fragebogens in der Validierungspublikation. Insbesondere konnte nicht nachvollzogen werden, ob die Erhebung des GHD-CTB bei der therapienaiven Population zu Baseline vor dem ersten Therapiebeginn erfolgte:</p> <p><i>„Bei beiden Versionen waren jeweils ca. 25 % der Personen behandlungsnaiv bei Studienbeginn und es ist unklar, ob der Fragebogen zu Baseline vor Gabe der ersten Dosis Wachstumshormone eingesetzt wurde.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</p> <p>Die Unklarheit wurde insbesondere damit begründet, dass das Instrument nicht für den Einsatz bei therapienaiven Patienten geeignet sei. Darüber hinaus sei unklar, warum es nach Therapiebeginn zu einer Reduktion der Therapiebelastung komme:</p> <p><i>„Die Analysen zur Änderungssensitivität berücksichtigen ausschließlich behandlungsnaive Personen zu Baseline und zu Woche 12, bei denen in der Folge eine Behandlung initiiert wurde. Da der pU selbst ausführt, dass das Instrument eigentlich nicht zum Einsatz bei therapienaiven Personen geeignet ist, bestehen Unklarheiten zum Vorgehen in der Publikation. Nach Initiieren der Wachstumshormontherapie zeigt sich in allen Domänen eine</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Verringerung der Behandlungsbelastung, weshalb die Ergebnisse nicht abschließend nachvollzogen werden können.“ (G-BA Nutzenbewertung, S. 40)</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Novo Nordisk präzisiert im Folgenden das Vorgehen bei der Beurteilung der Änderungssensitivität in der Validierungsstudie und geht auf die genannten Unklarheiten ein.</p> <p>Da es sich bei der Validierungsstudie um eine nicht-interventionelle Studie und nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelte, konnte die Änderungssensitivität lediglich explorativ im Rahmen des Studienprotokolls beurteilt werden [10]. Darüber hinaus basierte die Untersuchung der Änderungssensitivität in der Evaluationsstudie auf einer Stichprobe von Patienten, die ausschließlich mit einem einmal täglich verabreichten Wachstumshormon behandelt wurden, so dass keine signifikanten Änderungen in der Therapiebelastung während des 12-wöchigen Untersuchungszeitraums zu erwarten waren. Um jedoch die Änderungssensitivität des Messinstruments bestmöglich abschätzen zu können, wurde die Veränderung der Therapiebelastung über 12 Wochen in der "therapienaiven" Population (Kinder, die bei erstmaligem Beginn einer Wachstumshormontherapie in die Studie eingeschlossen wurden) untersucht. Eine Reduktion der Therapiebelastung ist insbesondere kurz nach Beginn der Wachstumshormontherapie zu erwarten, da, wie bereits erwähnt, bei einigen Kindern und Eltern, die zu Beginn der Therapie Schwierigkeiten haben, eine Anpassung stattfindet, so dass die Therapie zu einem Teil ihrer täglichen Routine werden kann</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und sie weniger belastet [10]. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass der kurz nach Therapiebeginn einsetzende Wachstumsschub die empfundene Belastung durch die Therapie zunächst kompensiert. Diese kurz nach Therapiebeginn auftretenden Veränderungen konnten genutzt werden, um eine Vorstellung von der Größenordnung der Änderungssensitivität des Fragebogens zu erhalten.</p> <p>Zur Untersuchung der Änderungssensitivität verschiedener Versionen des GHD-CIM, GHD-CTB und des GHD-PTB-Fragebogens wurden behandlungsnaive Probanden sowohl in der Patienten- als auch in der Eltern/Erziehungsberechtigten-Gruppe wie folgt untersucht:</p> <p>Basisuntersuchung (alle Gruppen): Bei der ersten persönlichen Untersuchung füllten alle Gruppen eine Version der Validierungsbatterie aus, die je nach untersuchter Gruppe (therapieerfahren oder therapienaiv) unterschiedliche Fragebögen enthielt. Die therapieerfahrenen Studienteilnehmenden füllten zusätzlich zu GHD-CIM, GHD-CTB und GHD-PTB den <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) sowie alle zur Beurteilung der psychometrischen Eigenschaften der beiden Messinstrumente notwendigen Messinstrumente aus.</p> <p>Die therapienaive Gruppe füllte nur den GHD-CIM (-Child bzw. -Observer) und die anderen in der Messbatterie enthaltenen Messinstrumente aus (jedoch nicht den GHD-CTB). Sie erhielten ein Exemplar des GHD-CTB (-Child bzw. -Observer), Bögen der anderen zugehörigen Messinstrumente sowie einen frankierten und adressierten Rückumschlag mit der Anweisung, diese Fragebögen</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Woche nach Behandlungsbeginn zu Hause auszufüllen und die ausgefüllten Bögen per Post zurückzusenden. Dies bedeutet, dass der GHD-CTB-Fragebogen von behandlungsnaiven Patienten erst nach Beginn der Behandlung zum ersten Mal ausgefüllt wurde. Wenn die zu Hause ausgefüllten Fragebögen GHD-CTB und GHD-PTB und die dazugehörige Messbatterie nicht innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn zurückgeschickt wurden, erhielten die Patienten einen Anruf vom Klinikpersonal, in dem sie daran erinnert wurden, die Fragebögen auszufüllen und zurückzuschicken.</p> <p>Klinikbesuch in Woche 12 zur Nachuntersuchung: Bei dieser Nachuntersuchung wurde die gesamte Validierungsbatterie erneut ausgefüllt. Als zulässige Ausnahme, wenn ein persönliches Erscheinen in der Klinik nicht möglich war, konnten die Fragebögen für die Visite zur Nachuntersuchung alternativ vom Klinikpersonal per Post an den Studienteilnehmer geschickt werden.</p> <p>Zur Beurteilung der Änderungssensitivität wurde die Effektstärke, berechnet als durchschnittliche Veränderung zwischen Baseline und der Untersuchung in Woche 12, geteilt durch die Standardabweichung zur Baseline, herangezogen.</p> <p>Nach Angaben der Autoren der Validierungspublikation wurden dabei Verbesserungen im Gesamtscore und der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ festgestellt (zwischen -3,6 und -14,3 Punkten auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten), deren Effektstärken zwischen -0,27 und -0,57 lagen, was darauf hindeutet, dass die GHD-CTB Fragebogen-Versionen auf Veränderungen empfindlich reagiert [10].</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der GHD-CIM-Fragebogen weist ein ähnliches Maß an Änderungssensitivität auf. Die berichteten Effektstärken liegen zwischen -0,26 (Physische Domäne) und -0,45 (Emotionales Wohlbefinden) [6].</p> <p>Die Änderungssensitivität des GHD-CTB zeigt sich noch deutlicher bei Patienten der REAL 3-Studie, die nach 156 Wochen einmal täglicher Gabe von Norditropin® auf einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan umgestellt wurden (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) (siehe Studienbericht der Studie REAL 3 zum Datenschnitt nach 208 Wochen). Bei der Erhebung in Woche 208 (52 Wochen nach Behandlungswechsel) hatte sich der Gesamtscore (Algorithmus II) für diese Patientengruppe im Mittel von 15,1 (SD: 16,3) auf 7,1 (SD: 9,4) verringert. Auch die einzelnen Domänenscores verringerten sich: Physische Domäne: von 18,2 (SD: 14,9) auf 6,8 (SD: 11,3); Domäne „Emotionales Wohlbefinden“: von 17,4 (SD: 24,0) auf 11,0 (SD: 15,4) und Domäne „Beeinträchtigung“: von 9,7 (SD: 13,5) auf 3,4 (SD: 6,5).</p> <p>Im Gegensatz dazu blieben die Werte für Patienten, die kontinuierlich mit einmal wöchentlich Somapacitan behandelt wurden (alle Somapacitan-Dosierungen gepoolt), auf einem anhaltend niedrigen Niveau: Gesamtscore: von 7,4 (SD: 6,8) auf 5,8 (SD: 7,5); physische Domäne: von 9,3 (SD: 9,9) auf 6,9 (SD: 11,0); Domäne „Emotionales Wohlbefinden“: 9,8 (SD: 11,6) auf 8,6 (SD: 14,1); Domäne „Beeinträchtigung“: 3,2 (SD: 7,2) auf 2,6 (SD: 8,6).</p> <p>Die Daten deuten darauf hin, dass die Patienten, die von Norditropin® auf Somapacitan umgestellt wurden, eine deutliche Reduktion der Therapiebelastung, gemessen mit dem GHD-CTB, erfuhren. Bei den</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die weiterhin Somapacitan einnahmen, blieb die Therapiebelastung von Woche 156 bis Woche 208 auf anhaltend niedrigem Niveau erhalten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich, dass der GHD-CTB hinreichend änderungssensitiv ist. Somit ist der GHD-CTB ein ausreichend valider Fragebogen, um belastbare Aussagen zur Reduktion der Therapiebelastung von Kindern mit GHD durch Somapacitan für die Nutzenbewertung zu treffen. Darüber hinaus bestätigen diese Ergebnisse die bereits in den Studien REAL 3, REAL 4 sowie in der Metaanalyse dieser beiden Studien gezeigten Verbesserungen hinsichtlich der Therapiebelastung durch die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan im Vergleich zu einmal täglichem Norditropin®.</p> <p>VII. Zur Patientenrelevanz der Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit, Therapiebelastung der Eltern sowie zur Therapiezufriedenheit</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Die folgenden im Dossier dargestellten weiteren Endpunkte zieht der G-BA nicht in die Nutzenbewertung von Somapacitan heran, da sie aus Sicht des G-BA nicht patientenrelevant sind.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit wird damit begründet, dass die Wachstumsgeschwindigkeit keine direkt wahrnehmbare Symptomatik abbilde, die tatsächlich wahrnehmbare Veränderung der Körpergröße bereits durch den Endpunkt Körperhöhen-SDS abgebildet werde und die Wachstumsgeschwindigkeit darüber hinaus keine relevanten Informationen liefere (G-BA</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>Für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie REAL 3, jedoch nicht in der Studie REAL 4. Zu Woche 156 zeigt sich auch in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung, S. 30). Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Analogie zu den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet im Anhang dargestellt.</p> <p>Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei dem GHD-PTB um ein Instrument zur Erhebung der Belastung der Eltern bzw. Betreuer (G-BA Nutzenbewertung, S. 31f) und bei dem G-DAT um ein Instrument zur Erhebung der Handhabung und Lagerung des Injektionsgerätes (G-BA Nutzenbewertung, S. 32), so dass beide im Sinne der AM-NutzenV als nicht bewertungsrelevante Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gelten.</p> <p>Ebenso wird der Endpunkt GH-PPQ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der GH-PPQ wurde zum einen in der für die Nutzenbewertung nicht relevanten einarmigen Phase erhoben und sei zum anderen nicht patientenrelevant, da der Fragebogen die Therapiepräferenz der Eltern bzw. Sorgeberechtigten nach einem Therapiewechsel der Kinder erhebe (G-BA Nutzenbewertung, S. 28).</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p><u>Zur Wachstumsgeschwindigkeit</u></p> <p>Die Position des G-BA zur Patientenrelevanz der Wachstumsgeschwindigkeit ist konsistent mit den bisherigen Bewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet [15, 16]. Dennoch kann Novo Nordisk insbesondere die Aussage, dass die Wachstumsgeschwindigkeit keine über die Veränderung der Körpergröße hinausgehende relevante Information liefert, nicht teilen.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch wenn eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit nicht unmittelbar sichtbar ist, stellt die Wachstumsgeschwindigkeit in der Klinik den noch wichtigeren Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Kindern und Jugendlichen mit GHD dar. Aus diesem Grund spricht sich Novo Nordisk dafür aus, die Wachstumsgeschwindigkeit im Rahmen der Nutzenbewertung stärker zu gewichten und die Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit neben der Körpergröße in die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan einzubeziehen.</p> <p><u>Zur Therapiebelastung der Eltern, gemessen mittels des GHD-PTB</u></p> <p>Die Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zur Messung eines therapeutischen Effekts wurde vom G-BA bisher nicht als patientenrelevant angesehen (siehe z. B. Verfahren zu Nusinersen [17]). Gerade bei Kleinkindern werden die Injektionen jedoch von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass sich deren Belastung sowohl indirekt auf das Empfinden der Kinder als auch direkt auf die Therapietreue und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann. Aus diesem Grund liefern die Ergebnisse der GHD-PTB wichtige Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung und sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan berücksichtigt werden.</p> <p><u>Zum G-DAT</u></p> <p>Die Komplexität bzw. Einfachheit der Anwendung ist ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparates. Eine einfachere Handhabung kann zu einer Reduktion der empfundenen Therapiebelastung führen und</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenindividuell einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel haben [14]. Einzelaspekte wie die Dauer der Injektionsvorbereitung (bei einigen Wachstumshormonpräparaten von über 20 Minuten aufgrund der Notwendigkeit einer zeitaufwendigen Temperierung und Rekonstitution vor jeder Injektion) können in erheblichem Maße in die Alltagsaktivitäten der Patienten bzw. ihrer Eltern (die ggf. die Injektion verabreichen oder beaufsichtigen) eingreifen und die Therapieadhärenz langfristig entscheidend beeinflussen [14, 18, 19]. Dies gilt auch für Produkte, die ständig gekühlt werden müssen, da sie bei Reisen mit Übernachtung nicht einfach mitgenommen werden können [13, 14]. Handhabung und Lagerung des Präparates sind daher wichtige Parameter für den Therapieerfolg. Die mit dem G-DAT erhobenen Ergebnisse sind somit aus Sicht von Novo Nordisk bewertungsrelevant.</p> <p><u>Zum GH-PPQ</u></p> <p>Wie bereits erwähnt, spielen die Präferenzen der Patienten eine wichtige Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats. In der Regel können geringere Injektionsschmerzen, eine verbesserte Handhabung des Injektionsgerätes, eine höhere Flexibilität in der Anwendung und Lagerung sowie ein geringerer Zeitaufwand für die Vorbereitung und Durchführung der Injektion die Komplexität der Behandlung reduzieren und die Therapietreue positiv beeinflussen [14]. Ein vom Patienten bevorzugtes Präparat hilft langfristig, die Therapietreue und damit das Behandlungsergebnis einer</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wachstumshormonersatztherapie zu verbessern und Kosten zu sparen [14, 20].</p> <p>In den REAL 3- und REAL 4-Studien fand ein einmaliger Behandlungswechsel (von einmal täglich Norditropin® auf einmal wöchentlich Somapacitan) jeweils am Ende der vergleichenden Studienphase statt. Für die Aussagekraft der Ergebnisse des GH-PPQ ist dies jedoch nicht von Bedeutung, da der GH-PPQ bei der Erhebung von Patientenpräferenzen auf einen Vorher-Nachher-Vergleich zurückgreift.</p> <p>Aufgrund der hohen Bedeutung der Patientenpräferenzen für die Therapietreue sollten die Ergebnisse der GH-PPQ bei der Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan berücksichtigt werden.</p> <p><u>Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen</u></p> <p>Die signifikante Reduktion der Injektionsfrequenz und der Invasivität von Somapacitan spiegelt sich in der Metaanalyse der Studien REAL 3 und REAL 4 insbesondere in einer geringeren Therapiebelastung der pädiatrischen Patienten, gemessen mit dem patientenrelevanten und validen Fragebogen GHD-CTB, wider, sowie weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Versorgung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Wachstumshormonmangels, die das Potenzial haben, die Akzeptanz einer Wachstumshormonersatztherapie in dieser Patientengruppe deutlich zu erhöhen und die Behandlungsergebnisse langfristig zu verbessern. Diese positiven Effekte werden in ihrer Gesamtheit als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des therapierelevanten Nutzens im Sinne des § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eingestuft, die einem Zusatznutzen geringen Ausmaßes entspricht. Aus der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel ergibt sich nach Einschätzung von Novo Nordisk weiterhin ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit GHD</p> <p>VIII. Der IGF-1-Spiegel im Serum ist der wichtigste Parameter für die optimale Doseinstellung der Wachstumshormon-Substitutionstherapie</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass die Berücksichtigung des IGF-1-Spiegels im Serum als Kontrollwert lediglich eine „Kann“-Empfehlung für die Dosierung darstelle [5]. Auch bei der Bewertung der Behandlung solle laut Fachinformation nur angestrebt werden, dass der IGF-1-Spiegel (z-Score) innerhalb von 12 Monaten Titrierung im oberen altersadjustierten Referenzbereich (0 und +2) liegt. Nur wenn die behandelte Person dieses Kriterium nicht erreiche oder nicht das gewünschte klinische Ergebnis erziele, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Insofern scheinen nach Ansicht des G-BA auch andere klinische Parameter bei der Beurteilung der Therapie eine Rolle zu spielen, so dass bei Nichterreichen des oberen Referenzbereichs nicht per se von einer nicht der Fachinformation entsprechenden Dosierung/Behandlung ausgegangen werden könne.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der IGF-1 ist heutzutage der wichtigste Parameter für die Dosisanpassung der Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel. Die Verbesserung klinischer Parameter spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach Einstellung der Erhaltungsdosis (in der Regel empfohlen einschlägige Leitlinien die Beurteilung dieser ca. 6 bis 12 Monate nach Therapiebeginn) [21, 22], ist für die Beurteilung der Dosisanpassung jedoch von untergeordneter Bedeutung. Im Vergleich zu den IGF-1-Serumspiegeln treten Veränderungen der klinischen Parameter in der Regel verzögert auf und sind für eine Feinjustierung der Dosis weniger gut geeignet. Diese Auffassung wird auch von der <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> und dem <i>American College of Endocrinology</i> (ACE) geteilt, die beschreiben, dass die heute übliche Anwendung individueller, stufenweiser Dosisanpassungen auf der Basis des IGF-1-Serumspiegels im Vergleich zu anderen Parametern wie Körpergewicht, Körperoberfläche oder Körperzusammensetzung zu einer verbesserten Wirksamkeit der Behandlung und einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen geführt hat [22]:</p> <p><i>“Early studies utilized rhGH doses in replacement regimens that took into consideration of body weight or body surface area, and dose adjustments were based on body composition outcomes, analogous to pediatric practice [...], but side effects were frequently observed that were mainly due to the fluid-retaining effects of rhGH. In light of these observations, rhGH treatment regimens now use dose-titration strategies targeting serum IGF-1 normalization to account for interindividual differences in GH sensitivity that takes into consideration age, gender, body mass index (BMI), and various other baseline characteristics [...]. The utilization of individualized, stepwise dose adjustments based on serum IGF-1 levels has resulted in</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>improved treatment efficacy, provided the patient is treatment-adherent, and reductions in reported side effects [...].” [22].</i></p> <p>Dementsprechend empfiehlt die AACE-Leitlinie die Verwendung von IGF-1 aus Serum als Biomarker für die Dosisanpassung von rekombinatem Wachstumshormon (höchster Empfehlungsgrad (A); höchster Evidenzgrad (BEL 1)) [22].</p> <p>Ohne Berücksichtigung der IGF-1-Serumspiegel wäre eine optimale Doseinstellung der Patienten, insbesondere in einem für klinische Studien adäquaten Rahmen, nicht möglich. Das Nichterreichen der in der Fachinformation vorgegebenen Titrationsziele entspricht daher keiner ausreichenden Doseinstellung der betroffenen Patienten in den Studien REAL 1 und REAL 2 im Sinne einer fachinformationskonformen Dosierung/Behandlung. Diese Ansicht wird durch Aussagen der EMA gestützt, die von einer unzureichenden Dosierung in der Somapacitan-Gruppe der Studie REAL 1 ausgeht [4].</p> <p>IX. Die Untertherapie der Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen in Folge der unzureichenden Dosistitration führt zur Unterschätzung des Therapieeffekts von Somapacitan und verhindert eine valide Interpretation der Ergebnisse</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Trotz der abweichenden Interpretation des Fachinformationstextes zum Stellenwert des IGF-1 für die Doseinstellung von Somapacitan erkennt der G-BA jedoch an, dass in Verbindung mit der deutlich kürzeren Dosistitrationphase und dem Nichterreichen der vorgegebenen IGF-1-Zielbereiche dennoch von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten</p>	<p>Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist insgesamt zu berücksichtigen, dass in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP aufgrund verkürzter Dosistitrationphasen von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen sei (vgl. S. 74 der G-BA Nutzenbewertung).</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Man kann mit hoher Sicherheit davon ausgehen, dass Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen untertherapiert waren, was zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Somapacitan führt. Aus Sicht von Novo Nordisk ist es grundsätzlich nicht nachvollziehbar, dass die Studien REAL 1 und REAL 2 vom G-BA dennoch in die Nutzenbewertung einbezogen und ihre Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.</p> <p>Zwar können laut Fachinformation von Somapacitan IGF-1 SDS-Spiegel im Zielbereich in der Regel innerhalb von 8 Wochen Dosistitration erreicht werden, jedoch kann bei einigen Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel eine längere Dosistitration erforderlich sein [1]. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Möglichkeit einer deutlich längeren und flexibleren patientenindividuellen Dosistitration mit bedarfsabhängig mehr Dosierungsschritten in der realen Versorgung eine adäquate Dosiseinstellung ermöglicht. Die Fachinformation von Somapacitan räumt für die individuelle Dosisanpassung einen Titrationszeitraum von bis zu 12 Monaten ein, bevor andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden sollten [1]. Die Titrationsdauer in den Studien REAL 1 und REAL 2 war insbesondere für bestimmte Patientengruppen (z. B. Patientinnen auf oraler Östrogentherapie), die weniger gut auf Wachstumshormon-Therapie ansprechen, nicht optimiert, was sich in der relativen Häufigkeit, mit der diese Patientengruppen das vorgegebene Titrationsziel nicht erreichen konnten, widerspiegelt (siehe Tabelle 4-27 aus Modul 4B des Nutzendossiers bzw. unten) [4]. Eine im Rahmen des Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegte <i>post hoc</i> durchgeführte Simulationsanalyse zeigte auch, dass bei einer Fortsetzung der Titration in der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>Hauptphase der Studie REAL 1 über Woche 8 hinaus ca. 90 % der mit Somapacitan behandelten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein IGF-1 SDS > 0 erreicht hätten (siehe Tabelle 4-27 aus Modul 4B des Nutzendossiers bzw. unten) [4]. In dieser Hinsicht bot die längere Titrationsphase der REAL JP ein höheres Dosisoptimierungspotenzial von Somapacitan, was sich in dem höheren Anteil an Patienten, die den altersangepassten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS 0 bis +2 erreichen konnten, widerspiegelt (siehe Tabelle 4-26 aus Modul 4B des Nutzendossiers bzw. unten).</p> <p>Tabelle C-1: IGF-1 SDS im Somapacitan-Arm in der Titrationsphase; Quelle: Nutzendossier zu Somapacitan, Modul 4B</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IGF-1 SDS</th> <th>REAL 1 (Gesamt) (N = 121)</th> <th>REAL 1 (Haupt- phase) (N = 121)</th> <th>REAL 1 (Extensi- onsphase) (N = 51)</th> <th>REAL 2 (N = 61)</th> <th>REAL JP (N = 46)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IGF-1 SDS 0 bis 2, n (%)</td> <td>42 (34,7)^a</td> <td>62 (51,2)</td> <td>22 (43,1)</td> <td>34 (55,7)</td> <td>36 (78,3)</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 SDS ≥ 0, n (%)</td> <td>45 (37,2)^a</td> <td>63 (52,1)</td> <td>22 (43,1)</td> <td>34 (55,7)</td> <td>37 (80,4)</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 SDS < 0, n (%)</td> <td>67 (55,4)^b</td> <td>57 (47,1)</td> <td>29 (56,9)</td> <td>26 (42,6)</td> <td>9 (19,6)</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 SDS > 2, n (%)</td> <td>3 (2,5)^b</td> <td>1 (0,8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2,2)^c</td> </tr> <tr> <td>Keine Daten, n (%)</td> <td>9 (7,4)</td> <td>1 (0,8)</td> <td>0</td> <td>1 (1,6)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		IGF-1 SDS	REAL 1 (Gesamt) (N = 121)	REAL 1 (Haupt- phase) (N = 121)	REAL 1 (Extensi- onsphase) (N = 51)	REAL 2 (N = 61)	REAL JP (N = 46)	IGF-1 SDS 0 bis 2, n (%)	42 (34,7) ^a	62 (51,2)	22 (43,1)	34 (55,7)	36 (78,3)	IGF-1 SDS ≥ 0, n (%)	45 (37,2) ^a	63 (52,1)	22 (43,1)	34 (55,7)	37 (80,4)	IGF-1 SDS < 0, n (%)	67 (55,4) ^b	57 (47,1)	29 (56,9)	26 (42,6)	9 (19,6)	IGF-1 SDS > 2, n (%)	3 (2,5) ^b	1 (0,8)	0	0	1 (2,2) ^c	Keine Daten, n (%)	9 (7,4)	1 (0,8)	0	1 (1,6)	0				
IGF-1 SDS	REAL 1 (Gesamt) (N = 121)	REAL 1 (Haupt- phase) (N = 121)	REAL 1 (Extensi- onsphase) (N = 51)	REAL 2 (N = 61)	REAL JP (N = 46)																																				
IGF-1 SDS 0 bis 2, n (%)	42 (34,7) ^a	62 (51,2)	22 (43,1)	34 (55,7)	36 (78,3)																																				
IGF-1 SDS ≥ 0, n (%)	45 (37,2) ^a	63 (52,1)	22 (43,1)	34 (55,7)	37 (80,4)																																				
IGF-1 SDS < 0, n (%)	67 (55,4) ^b	57 (47,1)	29 (56,9)	26 (42,6)	9 (19,6)																																				
IGF-1 SDS > 2, n (%)	3 (2,5) ^b	1 (0,8)	0	0	1 (2,2) ^c																																				
Keine Daten, n (%)	9 (7,4)	1 (0,8)	0	1 (1,6)	0																																				

a: IGF-1 SDS-Wert wurde in beiden Titrationsphasen (sowohl in der Haupt- als auch Extensionsphase) erreicht.

b: IGF-1 SDS-Wert wurde in mindestens einer Titrationsphase (Haupt- oder Extensionsphase) erreicht.

c: Ein Patient mit IGF-1 SDS > 2 hatte in der darauffolgenden Visite ein IGF-1 SDS unter 2 und wurde dementsprechend wieder zulassungskonform behandelt.

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; SDS: *standard deviation score*

Tabelle C-2: Anteil der Patienten je Subpopulation der Somapacitan-Gruppe, die ein IGF-1 SDS > 0 erreichten – Hauptphase der Studie REAL 1 (REAL 1 Main);

Quelle: Nutzendossier zu Somapacitan, Modul 4B

Kategorie	Subpopulation	IGF-1 SDS > 0 erreicht	Titrationsziel IGF-1 SDS > 0 nicht erreicht	
			Wahrscheinlich erreichbar	Wahrscheinlich nicht erreichbar
Alle*	N	62/116 (53 %)	42/116 (36 %)	12/116 (10 %)
Geschlecht und orale Östrogen-therapie	Männer	39/55 (71 %)	16/55 (29 %)	0
	Frauen ohne Östrogen-therapie	11/24 (46 %)	12/24 (50 %)	1/24 (4 %)
	Frauen mit oraler Östrogen-therapie	12/37 (32 %)	14/37 (38 %)	11/37 (30 %)
Beginn des Wachstumshormonmangels	Kindesalter	15/38 (39 %)	17/38 (45 %)	6/38 (16 %)
	Erwachsenenalter	47/78 (60 %)	25/78 (32 %)	6/78 (8 %)
Alter	≤ 25 Jahre	4/14 (29 %)	8/14 (57 %)	2/14 (14 %)
	> 25 Jahre	58/102 (57 %)	34/102 (33 %)	10/102 (10 %)
<p>*Auswertung umfasst alle Patienten, die die Titration vollständig abgeschlossen haben (Populations-PK/PD-Datensatz). Vier Patienten in der FAS-Population (N = 120) wurden nicht als Titrationsabsolventen gewertet.</p> <p>Patienten wurden danach gruppiert, ob sie ein IGF-1 SDS > 0 tatsächlich erreicht hatten, wahrscheinlich erreicht hätten oder wahrscheinlich nicht erreicht hätten (auf Basis individueller Voraussagen aus der <i>post hoc</i> Simulationsstudie).</p> <p>Quelle: Angaben wurden aus dem EPAR für Somapacitan (Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen, EMEA/H/C/005030/0000), Tabelle 16 übernommen [4].</p> <p>IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i>; SDS: <i>standard deviation score</i>; EPAR: <i>European public assessment report</i></p>				
<p>Post-hoc-Analysen, die im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens vorgelegt wurden, zeigten, dass der klinische Effekt von Somapacitan und Norditropin®</p>				

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowohl auf die fettfreie Körpermasse als auch auf die Fettmasse bei Patienten, die während oder nach der achtwöchigen Dosistitration einen IGF-1 SDS-Wert zwischen 0 und +2 erreichten, vergleichbar war [4]. Laut EMA ist die unzureichende Behandlung eines signifikanten Anteils der Patienten in der Somapacitan-Gruppe einer der Gründe für die Unterschätzung des therapeutischen Effekts von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin® in den Studien REAL 1 und REAL 2. Dieser Umstand wird dadurch noch weiter verstärkt, dass bestimmte Patientengruppen, die höhere Dosierungen und eine längere Titrationsdauer benötigen, um die optimale Dosis zu erreichen, bei der Randomisierung in der Studie REAL 1 ungleich verteilt waren. So war nach der initialen Randomisierung zu Baseline der Anteil der Patientinnen, die eine orale Östrogentherapie erhielten, mit 31,7 % (38/121) in der Somapacitan-Gruppe deutlich höher als in der Norditropin®-Gruppe mit 19,3 % (23/119). Orale Östrogene (Hormonersatztherapie oder Empfängnisverhütung) schwächen die Wirkung des Wachstumshormons auf die IGF-1-Produktion in der Leber ab, so dass Frauen, die orale Östrogene einnehmen, tendenziell weniger empfindlich gegenüber Wachstumshormon sind [23]. Frauen benötigen mehr exogenes Wachstumshormon als Männer, um einen vergleichbaren IGF-1-Spiegel zu erreichen, und selbst bei höheren Dosen können die Auswirkungen von rekombinantem Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung bei Frauen abgeschwächt sein [22]. Eine Stratifizierung nach diesem Merkmal war in den Studien nicht vorgesehen. Dementsprechend war die Patientengruppe der Frauen unter oraler Östrogentherapie gegenüber der Gesamtpopulation (53 %) mit 32 % deutlich seltener unter den ausreichend eingestellten Patienten (IGF-1 SDS > 0 am Ende der Titrationsphase) in der REAL 1-Gruppe vertreten [4]. Außerdem waren Frauen auf oraler Östrogentherapie in den Studienpopulationen der REAL 1 und REAL 2 mit einem höheren Anteil vertreten als in der REAL JP-Studie.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist naheliegend, einen solchen verzerrenden Einfluss der Untertherapie der Somapacitan-Gruppe auf alle patientenrelevanten Endpunkte anzunehmen. In der Diskussion der Studienergebnisse in den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit (S. 81f der G-BA Nutzenbewertung) weist der G-BA darauf hin, dass bei der Interpretation der Ergebnisse eine wahrscheinliche Untertherapie der Personen im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen sei [5]. Eine entscheidende Voraussetzung für eine valide Interpretation der Ergebnisse wäre jedoch, das Ausmaß der daraus resultierenden Verzerrung abschätzen zu können. Hierfür fehlen jedoch jegliche Anhaltspunkte und ein geeigneter Maßstab. Die Auswertung einer zulassungskonformen Teilpopulation der Studien REAL 1 und REAL 2 ist aufgrund des damit einhergehenden Bruchs der Randomisierung (zur Begründung siehe Nutzendossier zu Somapacitan, Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3) ebenfalls nicht sachgerecht.</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk sind die Studien REAL 1 und REAL 2 von der Nutzenbewertung auszuschließen, da Somapacitan bei einem erheblichen Anteil Patienten nicht fachinformationskonform angewendet wurde.</p> <p>X. Aufgrund der unterschiedlichen Verblindung der Somapacitan- und Norditropin®-Studienarme ist ein Vergleich der Behandlungseffekte auf Basis subjektiv berichteter Ergebnisse zusätzlich mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet.</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Fußnote 1 zu Tabelle 15, S. 48 der G-BA-Nutzenbewertung) stellt der G-BA fest, dass im Somapacitan-Arm eine Verblindung gegenüber Placebo stattgefunden hat [5]. Die Auswirkungen dieser Verblindung werden jedoch als unklar bewertet und nicht weiter diskutiert. Im weiteren Verlauf der Nutzenbewertung wird die REAL 1 mehrfach</p>	<p>Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als Studie mit offenem Design beschrieben, was jedoch nur für die Extensionsphase der Studie zutrifft.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk geht aus der Nutzenbewertung nicht eindeutig hervor, dass in der 34-wöchigen placebo-kontrollierten (doppelblinden) und aktiv-kontrollierten (unverblindeten) Hauptphase der Studie REAL 1 eine unterschiedliche Verblindung der Studienarme stattgefunden hat und der daraus resultierende unterschiedliche Informationsstand der Studienpatienten über die erhaltene Intervention alle subjektiv berichteten Ergebnisse dieser Studie einem erheblichen zusätzlichen Verzerrungsrisiko aussetzt. Im aktiven Kontrollarm konnten die mit Norditropin® behandelten Patienten sicher sein, eine wirksame Therapie zu erhalten. Patienten im Somapacitan-Arm konnten aufgrund der Verblindung dagegen nicht wissen, ob sie das Verum oder Placebo erhielten. Patienten in der Somapacitan-Gruppe, die fälschlicherweise glaubten, eine Scheininjektion (Placebo) zu erhalten, hatten möglicherweise geringere Erwartungen an eine Besserung, was sich in subjektiv berichteten Ergebnissen widerspiegelte. Dies hat zur Folge, dass der Vergleich aller subjektiv berichteten Ergebnisse der REAL 1, einschließlich des TRIM-AGHD, zwischen Somapacitan und Norditropin® potenziell zu Ungunsten von Somapacitan verzerrt ist.</p> <p>Das Studiendesign der REAL 1 war nicht darauf ausgelegt, belastbare Aussagen aus einem direkten Vergleich der Behandlungsgruppen mit Somapacitan und Norditropin® abzuleiten. Der Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis für die Zulassung erforderte, dass der primäre Behandlungsvergleich zwischen Somapacitan und Placebo erfolgte. Dementsprechend wurde die Hauptstudie doppelblind mit einmal wöchentlicher Gabe von Somapacitan und Placebo durchgeführt, um das Verzerrungspotenzial des primären Vergleichs zu</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>minimieren. Der Vergleich von Somapacitan mit Norditropin® war sekundär und diente lediglich zur Unterstützung der Bewertung der klinischen Relevanz der geschätzten Behandlungsdifferenz (ETD) zwischen Somapacitan und Placebo [4]. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten der beiden Arzneimittel wäre es nicht ohne weiteres möglich, die Somapacitan-Behandlung auch gegenüber der einmal täglichen Norditropin®-Behandlung zu verblinden. Daher wurde die einmal tägliche Behandlung im Norditropin®-Arm offen durchgeführt und das damit verbundene Verzerrungsrisiko in Kauf genommen.</p> <p>Auch die EMA warnt aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos (Information bias) vor der Interpretation des Behandlungsvergleichs zwischen Somapacitan und Norditropin®:</p> <p><i>“The chosen design is appropriate to compare the clinical effects of somapacitan and placebo treatment. There is, however, an increased risk of bias of study results (e.g. information bias) with respect to open-label somatropin treatment as compared to double-blind somapacitan and placebo treatment. Due to this increased risk of bias, treatment comparisons between somapacitan and somatropin treatment should be interpreted with caution.” [4].</i></p> <p>Folglich unterliegen alle subjektiv berichteten Ergebnisse der Studie REAL 1 einem erheblichen zusätzlichen Verzerrungsrisiko, das eine adäquate Beurteilung des Behandlungseffekts zwischen Somapacitan und Norditropin® ausschließt. Unter Berücksichtigung der bereits diskutierten Untertherapie im Somapacitan-Arm der Studie REAL 1 liegt hier ein weiterer wesentlicher Verzerrungsaspekt vor, der die Ergebnisse der Studie REAL 1 potenziell zu Ungunsten von Somapacitan verzerrt. Ein fairer Vergleich des Behandlungseffekts zwischen Somapacitan und Norditropin® im Sinne der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung ist unter diesen Umständen grundsätzlich nicht möglich. Mangels einer validen Interpretationsmöglichkeit der Ergebnisse der Studie REAL 1 für die Nutzenbewertung ist eine Berücksichtigung dieser für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan daher nicht sachgerecht.</p> <p>XI. Die Ergebnisse der Studien REAL 1 und REAL 2 sind aufgrund der beschriebenen Verzerrungseffekte nicht bewertbar und sind daher von der Nutzenbewertung auszuschließen. Mit der Studie REAL JP liegt eine hinreichend robuste Evidenz für den Beleg eines Zusatznutzens von Somapacitan bei Erwachsenen mit GHD vor.</p> <p>Position des G-BA</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA die Ergebnisse aller drei Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit GHD heran [5]. Aus der Studie REAL 1 werden die Ergebnisse zum Ende der vergleichenden Hauptphase (nach 34 Wochen Behandlung) für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Studien REAL 2 und REAL JP werden jeweils die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Studienende (nach 26 Wochen Behandlung bei REAL 2 bzw. nach 52 Wochen Behandlung bei REAL JP) berücksichtigt.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Unter Berücksichtigung der bisher diskutierten Verzerrungsaspekte, einer Untertherapie der Patienten im Somapacitan-Arm in den Studien REAL 1 und REAL 2 aufgrund einer unzureichenden Dosistitration von Somapacitan sowie aufgrund des durch die Verblindung gegenüber Placebo entstehenden informativen Nachteils der Somapacitan-Gruppe in der Hauptphase der Studie REAL 1, liegt in den Studien REAL 1 und REAL 2 insgesamt eine deutliche Verzerrung zugunsten des aktiven Komparators Norditropin® vor, die einen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel (AGHD), bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP vorgelegt.</p> <p>[...]</p> <p>Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist insgesamt zu berücksichtigen, dass in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP aufgrund verkürzter Dosistitrationen von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen ist.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fairen Vergleich der Behandlungseffekte von Somapacitan und Norditropin® nicht zulässt. Aus Sicht von Novo Nordisk ist der Zusatznutzen von Somapacitan auf Basis der Ergebnisse dieser Studien nicht bewertbar und die Studien sind aus der Nutzenbewertung auszuschließen.</p> <p>Diese Limitationen treffen auf die Studie REAL JP nur im geringfügigen Maße bzw. gar nicht zu. Im Vergleich zu den verkürzten Titrationsphasen von 8 Wochen in den Studien REAL 1 und REAL 2 weist die Studie REAL JP mit 20 Wochen und 5 Titrationschritten eine deutlich längere und flexiblere Titrationsphase auf, die trotz der zeitlichen Begrenzung eine optimale Dosisanpassung für die überwiegende Mehrheit der mit Somapacitan behandelten Patienten ermöglichte. In der REAL JP-Studie erreichten 80,4 % (37/46) der Patienten in der Somapacitan-Gruppe innerhalb der 20-wöchigen Dosistitrationsphase den in der Fachinformation definierten Zielbereich eines IGF-1 SDS-Spiegels innerhalb des altersadjustierten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS: 0 bis +2). Damit ist das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention bei mindestens 80 % der Studienpatienten erfüllt und die Studie REAL JP für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® in der Studie REAL JP erfolgte offen. Aufgrund des offenen Studiendesigns unterliegen die subjektiv berichteten Ergebnisse der Studie zwar grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotenzial, allerdings gibt es, anders als in der Studie REAL 1, keine Anhaltspunkte für darüber hinaus gehende Verzerrungsrisiken.</p> <p>Wie bereits in der Nutzenbewertung durch den G-BA bestätigt, gibt es keine Argumente, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der REAL JP auf den deutschen Versorgungskontext sprechen, so dass die Studie REAL JP für die Nutzenbewertung herangezogen wurde [5]. Folglich sind die Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie REAL JP für die Nutzenbewertung von Somapacitan uneingeschränkt nutzbar.</p> <p>XII. Sowohl die Therapiezufriedenheit mittels TSQM 9 als auch Veränderungen der Körperzusammensetzung stellen wichtige patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und belegen den therapierelevanten Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan</p> <p>Position des G-BA</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels TSQM 9 vom G-BA als nicht patientenrelevant und damit nicht bewertungsrelevant eingestuft. Auch die Körperzusammensetzung stelle nach Auffassung des G-BA keinen patientenrelevanten Parameter dar, da die Erhebung der Endpunkte Körperzusammensetzung und Verteilung des Fettgewebes nicht symptombezogen erfolge, sondern maßgeblich auf bildgebenden Verfahren beruhe. Ergebnisse zur Körperzusammensetzung werden lediglich ergänzend und ausschließlich für den primären Endpunkt der Studie REAL 1 dargestellt, die wie bereits diskutiert, von einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Somapacitan betroffen sind.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p><u>Zur Therapiezufriedenheit mittels TSQM 9</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die mittels TSQM 9 erhobene Therapiezufriedenheit aus Sicht von Novo Nordisk einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Sowohl die Anwenderfreundlichkeit als auch die Therapiezufriedenheit stellen wichtige Aspekte bei der Wahl der Wachstumshormontherapie dar und können die Therapietreue bei der nahezu lebenslangen</p>	<p>In der Studie REAL 1 wurden verschiedene Parameter der Körperzusammensetzung (u.a. Veränderung im Stammfettanteil) mithilfe einer Ganzkörper-Dual-Röntgen-Absorptiometrie zum Screening und zu Woche 34 erhoben.</p> <p>Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ der Studie REAL 1 wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zur Morbidität vor.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wachstumshormonersatztherapie maßgeblich beeinflussen. Es ist bekannt, dass die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Medikation einen Einfluss auf therapiebezogene Verhaltensweisen hat, z. B. auf die Wahrscheinlichkeit, dass sie ihre Medikamente weiterhin einnehmen, dass sie sie richtig anwenden und dass sie sich an das Behandlungsschema halten [24]. Trotz der geringen statistischen Power der REAL JP-Studie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Somapacitan gegenüber Norditropin® in der Domäne „Convenience“ gezeigt werden, der auf eine höhere Anwendungsfreundlichkeit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan hinweist und sich auch in einer tendenziell höheren Therapietreue (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie widerspiegelt. Diese Ergebnisse bestärken die Erwartung, dass eine höhere Patientenzufriedenheit mit Somapacitan zu einer verbesserten Therapieadhärenz und langfristig zu positiveren Behandlungsergebnissen führen kann.</p> <p><u>Zur Körperzusammensetzung</u></p> <p>Auch der Einschätzung des G-BA, dass die Körperzusammensetzung keinen patientenrelevanten Parameter darstelle, folgt Novo Nordisk nicht. Die pathologischen Veränderungen der Körperzusammensetzung infolge eines Wachstumshormonmangels - eine Abnahme der fettfreien Körpermasse bei gleichzeitiger Zunahme der Körperfettmasse, insbesondere in der zentralen Körperregion, Anhäufung von viszeralem Fett und Körperstammfett bis hin zur abdominalen Adipositas - sind nicht nur für die Patienten gut sichtbar, sondern führen auch zu einer Insulinresistenz und einem nachweislich erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 [25, 26]. Abdominale Adipositas stellt zudem einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar [27-29] und erhöht das Mortalitätsrisiko [30]. Aus Sicht von Novo Nordisk sind Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Erwachsenen mit GHD daher unmittelbar</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant und entsprechen einer direkten Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten im Sinne von § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Die Umkehr der pathologischen Veränderungen ist zudem eines der primären Therapieziele der Wachstumshormon-Substitutionstherapie im Erwachsenenalter und ein wichtiger klinischer Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs [31]. Zur Messung der Körperzusammensetzung wurde in der REAL JP-Studie die quantitative CT eingesetzt, die eine objektive, etablierte und valide Methode zur Untersuchung der Wirkung von Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung darstellt [25]. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Körperzusammensetzung“ in der Studie REAL JP zeigen eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin® hinsichtlich der Reduktion von Körperfett in verschiedenen Kompartimenten bei einer signifikanten Reduktion der Anzahl der erforderlichen Injektionstage. Dabei handelt es sich um einen patientenrelevanten Therapieeffekt, der in der Nutzenbewertung von Somapacitan Berücksichtigung finden sollte.</p> <p><u>Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der REAL JP-Studie in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit von Somapacitan zur Behandlung erwachsener Patienten mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel spricht sich Novo Nordisk weiterhin für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Somapacitan aus. Obwohl der Zusatznutzen von Somapacitan auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht quantifiziert werden kann, belegen die Ergebnisse der REAL JP-Studie eindrucksvoll den versorgungsrelevanten Vorteil der anwenderfreundlicheren einmal wöchentlichen Verabreichung von</p>	<p>In der Gesamtschau ergibt sich daher für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel, bei denen eine Substitution mit einem endogenen Wachstumshormon angezeigt ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Verabreichung von Wachstumshormon-Präparaten. Damit stellt Somapacitan eine Therapieoption dar, die das therapeutische Potenzial der Wachstumshormonersatztherapie bei Erwachsenen mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel langfristig maximieren kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 76	<p>Anwendungsgebiet A: Kinder und Jugendliche mit GHD</p> <p>Position des G-BA, Zitat</p> <p><i>„In den Studien REAL 4 bzw. REAL 3 wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml bzw. ≤ 7 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. 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 GHD im Kindes- und Jugendalter empfohlen [8]. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Studie REAL 4 weniger stark betroffene Personen enthalten sind.“</i> (Nutzenbewertung des G-BA, S. 76)</p> <p>Position von Novo Nordisk:</p> <p>Wie bereits in Modul 4A des Dossiers zu Somapacitan dargelegt, waren die durchschnittlichen GH-Spitzenwerte im GH-Simulationstest zu Studieneinschluss zwischen den Studien REAL 3 (Somapacitan: 4,1 ng/ml; Norditropin®: 4,0 ng/ml) und REAL 4 (Somapacitan: 4,9 ng/ml; Norditropin®: 4,1 ng/ml) trotz unterschiedlicher Cut-off-Werte im Einschlusskriterium vergleichbar niedrig. Zudem hatte die überwiegende Mehrheit (Somapacitan: 87,1 %; Norditropin®: 88,2 %) der</p>	<p>Weiterhin wurde in den Studien REAL 4 bzw. REAL 3 ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml bzw. ≤ 7 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird ein Cut-off von < 8 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines GHD im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Es bestehen daher Unsicherheiten, ob in der Studie REAL 4 weniger stark betroffene Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpopulation in REAL 4 bei Studieneinschluss einen GH-Spitzenwert von < 8 ng/ml.</p> <p>Darüber hinaus zeigen die im Rahmen der Zulassung für die EMA durchgeführten Subgruppenanalysen keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Somapacitan für die Subgruppen der Patienten mit einem GH-Spitzenwert < 7 ng/ml bzw. ≥ 7 ng/ml [32].</p> <p>Insgesamt kann daher von einem vernachlässigbaren Einfluss der unterschiedlichen Cut-off-Werte ausgegangen werden. Die Anwendung des Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der Studie REAL 4 hatte mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dazu geführt, dass weniger schwer betroffene Patienten in die Studie REAL 4 eingeschlossen wurden.</p>	
S. 77	<p>Position des G-BA, Zitat</p> <p><i>„In der Studie REAL 3 wird für die Langzeitdaten des Endpunkts „Körpergröße (z-Score)“ aufgrund der fehlenden Werte zu Woche 156 im Somatropin-Arm und der hohen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.“ (Nutzenbewertung des G-BA, S. 77)</i></p>	<p>Insgesamt lassen die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien REAL 3 und REAL 4 in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu.</p> <p>Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von Novo Nordisk:</p> <p>Aus Transparenzgründen erklärt Novo Nordisk die Gründe für die fehlenden Werte in den Bewertungsrelevanten Studienarmen der Studie REAL 3 zu Woche 156. Diese sind wie folgt angegeben worden:</p> <p>Norditropin®:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Person hat die Behandlung in der Hauptphase der Studie aufgrund von UE abgebrochen und wurde ca. 1 Jahr nachbeobachtet. Dieselbe Person brach die Studienteilnahme in der Sicherheitsextensionsphase ab (Abbruchgrund: Sonstiges: Behandlung vor Visite 5 abgebrochen). • 1 Person brach die Behandlung in der Extensionsphase der Studie ab und wurde kurze Zeit später wegen einer Protokollverletzung von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen (Abbruchgrund: Protokollverletzung: Person hielt sich laut Prüfarzt nicht an die Studienvorschriften). • 1 Person folgte der Protokollversion 1, nach der die Visite 7 (Woche 52) die letzte Studienvisite war. Für diese Person wurden alle folgenden Studien- und Behandlungsperioden als erfolgreich abgeschlossen gewertet, jedoch wurde die Person nach Visite 7 (Woche 52) nicht mehr behandelt. 	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somapacitan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Person brach die Behandlung während der Sicherheitsextensionsphase ab, nahm aber an den Studienvisiten teil und beendete die Studienteilnahme am Ende der Sicherheitsextensionsphase (Abbruchgrund: Rücknahme der Einverständniserklärung: Die Mutter des Patienten wollte das Studienprodukt absetzen und erklärte sich bereit, weiterhin an den Studienvisiten teilzunehmen). <p>Angesichts der geringen Stichprobengröße sind die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mit hoher Wahrscheinlichkeit zufallsbedingt. Aus Sicht von Novo Nordisk ergeben sich aus den Beschreibungen der Abbruchgründe keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der REAL 3-Studie.</p>	
S. 77f	<p>Position G-BA, Zitat</p> <p><i>„Die post hoc durchgeführten Analysen erfolgten unadjustiert. Es ist unklar, warum die Adjustierungsvariablen aus den primär geplanten Auswertungen des GHD-CIM ObsRO in den Responderanalysen nicht berücksichtigt wurden. In den Studien REAL 4 und REAL 3 sowie der Metaanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtscore als auch in den 3 Einzeldomänen des GHD-CIM</i></p>	<p>Bei dem GHD-CIM ObsRO handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren mit GHD. Die in den Studien REAL 4 und REAL 3 eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes, basierend auf deren</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ObsRO zwischen Somapacitan und Somatropin.</i>“ (Nutzenbewertung des G-BA, S. 77f)</p> <p>Position von Novo Nordisk:</p> <p>Der statistische Test für die dichotomen Auswertungen wurde nicht adjustiert, da aus pragmatischen Gründen der gleiche Test wie für die Auswertung der UE verwendet wurde. Aufgrund der vergleichsweise geringen Ereigniszahlen in den Auswertungen der UE wurde dort auf eine Stratifizierung verzichtet. Insbesondere aufgrund der vergleichbaren Reduktion der Krankheitslast in beiden Studienarmen und der nicht signifikanten Behandlungsunterschiede in der kontinuierlichen Auswertung, aber auch in der Responderanalyse des GHD-CIM, ist nicht davon auszugehen, dass die Anwendung eines adjustierten statistischen Tests einen signifikanten Unterschied aufdecken würde.</p>	<p>Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes, ausgefüllt.</p> <p>In den Studien REAL 4 und REAL 3 sowie auf Basis der Metaanalyse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin - weder im Gesamtscore noch in den drei Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO. Auch zu Woche 156 zeigt sich in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied im GHD-CIM ObsRO.</p>
S. 81	<p>Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit GHD</p> <p>Position des G-BA, Zitat</p> <p><i>„Angaben zu Dosisunterbrechungen, -reduzierungen oder -erhöhungen konnten für alle 3 Studien nicht identifiziert werden.“</i> (Nutzenbewertung des G-BA, S. 81)</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Position von Novo Nordisk:

Die folgenden Angaben zu Dosisunterbrechungen, -reduktionen oder -erhöhungen sind in den Studienberichten der jeweiligen Studien entnommen:

Studie REAL 1

In der Hauptphase der Studie kam es zu keiner Dosisunterbrechung in der Somapacitan-Gruppe, während in der Placebo- (N = 3 Patienten) und Norditropin®-Gruppe (N = 5 Patienten) bei insgesamt 8 Patienten 13 Dosisunterbrechungen auftraten.

Über den gesamten Studienverlauf führten 21 UE bei 12 Patienten zu einer Dosisunterbrechung in den Gruppen Placebo/Somapacitan (4 Patienten, davon bei 1 Patienten in der Extensionsphase), Somapacitan/Somapacitan (1 Patient), Norditropin®/Norditropin® (5 Patienten, davon bei 2 Patienten in der Extensionsphase) und Norditropin®/Somapacitan (2 Patienten, davon bei 1 Patienten in der Extensionsphase).

Über den gesamten Studienverlauf führten 17 UE bei 13 Patienten zu einer Dosisreduktion. Neun (9) UE traten in der Hauptphase der Studie auf und 8 UE traten in der Extensionsstudie auf, 2 in der Placebo/Somapacitan-Gruppe, 6 in der Somapacitan/Somapacitan-Gruppe, 5 in der Norditropin®/Norditropin®-Gruppe, 3 in der Norditropin®/Somapacitan-Gruppe und 1 in der Norditropin®-Gruppe. Von 17 UE wurde 1 Ereignis als SUE (Testosteronanstieg im Blut) gemeldet, was zu einer Dosisreduktion führte (Norditropin®-Gruppe).

Studie REAL 2

Es traten keine UE auf, die zur Dosisreduktion führten. Es wurden keine Dosisunterbrechungen oder -erhöhungen berichtet.

Studie REAL JP

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2 Patienten im Somapacitan-Arm hatten eine Dosisreduktion aufgrund von UE. Es wurden keine Dosisunterbrechungen oder -erhöhungen berichtet.	
S. 80	<p>Position G-BA, Zitat</p> <p><i>„In der Studie REAL 1 wurden 121 Personen in den Somapacitan-Arm und 119 in den Somatropin-Arm randomisiert. Eine Person im Somapacitan-Arm erhielt die Studienmedikation jedoch nicht; der Grund hierfür ist unbekannt. Daher sind in FAS und Sicherheitspopulation 120 Personen im Somapacitan-Arm enthalten.</i></p> <p><i>- In der Studie REAL 1 schlossen 115 Personen (95 %) im Somapacitan-Arm und 108 (90,8 %) im Somatropin-Arm die 34-wöchige Behandlung ab. Es ist unklar, aus welchen Gründen 5 Personen im Somapacitan-Arm und 7 im Somatropin-Arm die Behandlung abbrechen. Nur für 4 Personen aus dem Somatropin-Arm ist ein Abbruchgrund, jeweils UE, angegeben. Der pU gibt an, dass einige Personen die Behandlung aufgrund eines Studienabbruchs nicht abschließen konnten und die Abbruchgründe unter Studienabbruch aufgeführt werden. Die Studie REAL 1 schlossen 114 Personen (94,2 %) im Somapacitan-Arm und 105 (88,2 %) im Somatropin-Arm ab. Im Somapacitan-Arm brachen 2 Personen die Studie wegen einer Protokollverletzung und 5 wegen Entzug der Einverständniserklärung</i></p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ab; im Somatropin-Arm war 1 Person „Lost to Follow-up“ und 12 Personen entzogen die Einverständniserklärung.“ (Nutzenbewertung des G-BA, S. 80)</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Nach Angaben im Studienbericht hat eine Person, die in die Somapacitan-Gruppe randomisiert worden ist, ihre Studienteilnahme wenige Tage nach Randomisierung aufgrund einer bevorstehenden Knie-OP abgebrochen. Diese Person erhielt keine Studienmedikation.</p> <p>Insgesamt 115 Personen (95 %) schlossen ihre Behandlung mit Somapacitan in der Hauptphase der Studie REAL 1 ab. Für die 5 Personen, die die Behandlung im Somapacitan-Arm nicht abgeschlossen haben, werden im Studienbericht der REAL 1 keine Behandlungsabbruchgründe genannt. Diese Personen konnten ihre Behandlung aufgrund eines Studienabbruchs nicht abschließen. Als Studienabbruchgründe werden für diese Personen angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung zurückgezogen (N = 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient hat die Studie abgebrochen, weil er das Gefühl hatte, dass er keinen Nutzen aus den Studienmedikamenten zog. ○ 1 Patient zieht wegen einer neuen Arbeitsstelle in einen anderen Bundesstaat und kann die Studie nicht fortsetzen. 	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient ist ins Ausland gegangen, es konnten keine Studienuntersuchungen durchgeführt werden. ● Protokollverletzung (N = 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 Patienten wurden trotz Verstoß gegen die Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. <p>Im Norditropin®-Arm schlossen 107 (89,9 %) (nicht: 108) der Patienten ihre Behandlung in der Hauptphase der Studie REAL 1 ab. 4 Personen brachen die Behandlung aufgrund von UE (N = 4) ab. Für die übrigen 8 Behandlungsabbrecher werden im Studienbericht ebenfalls keine Behandlungsabbruchgründe genannt. Diese Personen konnten ihre Behandlung aufgrund eines Studienabbruchs nicht abschließen. Als Studienabbruchgründe werden für diese Personen wie folgt angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lost-to-Followup (N = 1): Der Patient konnte weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden; ● Einwilligung zurückgezogen (N = 6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Patient hat das Gefühl, dass das Prüfpräparat nicht hilft ○ Patient kann aufgrund von Arbeitszeiten nicht weitermachen ○ Der Patient ist dauerhaft in sein Heimatland umgezogen und kann nicht mehr an der Studie teilnehmen. 	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Familie beeinflusst die Entscheidung des Patienten, an der Studie teilzunehmen ○ Nach dem 7. Juni 2016 zog der Patient seine Einwilligung zurück ○ Persönliche Entscheidung des Patienten ● Andere (N = 1): Patient ist nicht in der Lage, die Anforderungen der Studie zu erfüllen. 	
S. 9	<p>IQWiG-Bewertung der Therapiekosten</p> <p>Position des IQWiG, Zitat</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter Abschnitt 3.2.4</p> <p><i>„Der pU veranschlagt für Somapacitan keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Abweichend von der Angabe des pU können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel für die Überwachung der Schilddrüsenfunktion oder die Anschaffung von Einwegnadeln für den Fertipen, anfallen [2].“</i></p> <p>Sowie unter Abschnitt 3.2.5.</p> <p><i>„ [...] Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.“</i> (IQWiG-Bewertung der Patientenzahlen und Therapiekosten (AWG A: Kinder und Jugendliche</p>	Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit GHD, S. 10 bzw. AWG B: hormonelle Wachstumsstörung, ≥ 18 Jahre, S.9)</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Laut der Dossievorlage sind zusätzliche GKV-Kosten anzugeben, wenn regelhaft Unterschiede bei Behandlung zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zVT anfallen.</p> <p>Wie im Nutzendossier unter Abschnitt 3.3.4 ausführlich dargelegt, handelt es sich bei Somapacitan um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der Zusatznutzen von Somapacitan gilt bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Da eine zVT aufgrund des Orphan Drug-Status im vorliegenden Verfahren nicht definiert wird, können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. In der Folge sind für Somapacitan keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Dies gilt gleichermaßen für AWG A und AWG B, auf die sich der Orphan Drug-Status von Somapacitan erstreckt.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8f	<p>Position des IQWiG, Zitat</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die Untergrenze des Verbrauchs von Somapacitan und damit auch die untere Grenze der Arzneimittelkosten aufgrund des veranschlagten Verbrauchs unterschätzt sei.</p> <p>Zitat aus Abschnitt 3.2.2:</p> <p><i>„Für den Verbrauch pro Gabe weist der pU eine Spanne von 0,1 mg bis 8 mg Somapacitan 1-mal wöchentlich aus.</i></p> <p><i>Die obere Grenze des pU entspricht der Angabe der Fachinformation [2] für die maximal erlaubte Dosierung pro Gabe und Woche von Somapacitan im Rahmen einer individuellen Dosisanpassung. Dies ist nachvollziehbar. Als untere Grenze veranschlagt der pU allerdings eine minimale Dosierung von 0,1 mg Somapacitan wöchentlich, die im Rahmen der Studie REAL JP (siehe hierzu auch Modul 4 B) als minimale Dosierung angewendet wurde. Abweichend von dem Vorgehen des pU lässt sich der Fachinformation eine Dosierung von 1,0 mg Somapacitan wöchentlich als Untergrenze für den Verbrauch bei Erwachsenen entnehmen. Bezogen auf die Anfangsdosis entstünde für die Untergrenze somit ein höherer Verbrauch [2].“</i></p> <p>Sowie Abschnitt 3.2.5:</p>	Siehe Beschluss zu Therapiekostenänderung.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind für die obere Grenze der Spanne plausibel. Die untere Grenze der Arzneimittelkosten ist aufgrund des veranschlagten Verbrauchs unterschätzt. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.“</i> (IQWiG-Bewertung der Patientenzahlen und Therapiekosten (AWG B: hormonelle Wachstumsstörung, ≥ 18 Jahre, S. 8f))</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Für die Bewertung des Verbrauchs einer chronischen Erkrankung ist die Erhaltungsdosis von Relevanz. Bei der vom IQWiG als Untergrenze gewählten Dosierung von 1,0 mg gemäß Fachinformation handelt es sich um eine Startdosis. In der Fachinformation von Somapacitan ist keine Untergrenze für die Erhaltungsdosis definiert. Patienten, die gut auf Wachstumshormon ansprechen (z. B. ältere Patienten), können den IGF-1 SDS-Zielbereich mit einer niedrigeren Dosis als der Startdosis erreichen:</p> <p><i>„Spezielle Populationen</i></p> <p><u><i>Ältere Patienten (ab 60 Jahre)</i></u></p> <p><i>Im Allgemeinen kann bei älteren Patienten eine niedrigere Dosierung von Somapacitan erforderlich sein. Siehe Abschnitt 5.2 für weitere Informationen.“</i> (Fachinformation von Sogroya® [1])</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folglich kann bei diesen Patienten eine Dosisreduktion während der Titration erforderlich sein. Die Untergrenze des Verbrauchs nach Titration (Erhaltungsdosis), die in der für die Bewertung relevanten REAL JP-Studie beobachtet wurde, lag bei 0,1 mg/Woche. Daher ist die im Dossier Modul 3B ausgewiesene Untergrenze des Verbrauchs von 0,1 mg Somapacitan pro Woche korrekt.</p>	
S. 8	<p>IQWiG-Bewertung der Patientenzahlen</p> <p>Position des IQWiG, Zitat</p> <p>Das IQWiG stellt zur Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation fest:</p> <p><i>„Die im aktuellen Verfahren ermittelte GKV-Zielpopulation von 6702 bis 8218 Patientinnen und Patienten liegt höher als in den Vorgängerverfahren, ist aber aufgrund des gewählten methodischen Ansatzes (Kombination aus ICD-10-Diagnose mit Somatropin-Verordnungen) als Schätzung besser geeignet.“</i> (Bewertung der Patientenzahlen und Therapiekosten (AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD, S. 8))</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Novo Nordisk begrüßt die positive Einschätzung des IQWiG zur Einordnung der Patientenzahlen. Die ermittelte GKV-Zielpopulation von 6.702 bis</p>	<p>Insgesamt liegt die im aktuellen Verfahren ermittelte GKV-Zielpopulation für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche höher als in den Vorgängerverfahren, ist aber aufgrund des gewählten methodischen Ansatzes als Schätzung besser geeignet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der erwachsenen Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>8.218 Patientinnen und Patienten liegt zwar höher als die in den bisherigen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelten Patientenzahlen. Trotz der im Dossier diskutierten und vom IQWiG gewürdigten Kritikpunkte liefert der gewählte methodische Ansatz jedoch eine präzisere Schätzung als die bisherigen Verfahren. Dies gilt in gleicher Weise für die erwachsene Population (AWG B), für die mangels Vorgängerverfahren zwar keine Einordnung möglich ist, die aber auf dem gleichen methodischen Ansatz beruht, wie die Schätzung für die pädiatrische Population.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya®; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation - Somapacitan for the treatment of growth hormone deficiency. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Orphan Maintenance Assessment Report - Sogroya (Somapacitan), Treatment of growth hormone deficiency, EU/3/18/2068. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Public Assessment report. EMA/95144/2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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: Somapacitan. [Zugriff: 12.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7073/2023-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somapacitan_D-983.pdf.
6. Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al. (2021): Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). *Pharmacoecoon Open*; 5(3):505-18.
7. Brod M, Højbjerg L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH (2017): Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient*; 10(5):653-66.
8. European Medicines Agency (EMA) (2005): REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf.
9. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerg L, Rasmussen MH (2017): Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res*; 26(7):1673-86.
10. Brod M, Rasmussen MH, Alolga S, Beck JF, Bushnell DM, Lee KW, et al. (2023): 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*; 7(1):121-38.
11. Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. (2013): Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product

- labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health*; 16(4):461-79.
12. U.S. Food and Drug Administration (2009): Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Zugriff: 08.08.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
 13. Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. (2013): Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. *J Pediatr Nurs*; 28(1):55-63.
 14. Rohrer TR, Horikawa R, Kappelgaard AM (2017): Growth hormone delivery devices: current features and potential for enhanced treatment adherence. *Expert Opin Drug Deliv*; 14(11):1253-64.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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: Somatrogen. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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. [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7023/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonapegsomatropin_D-972.pdf.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
 18. Pfützner A, Hartmann K, Winter F, Fuchs GS, Kappelgaard A-M, Rohrer TR (2010): Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: A noninterventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of three delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. *Clinical Therapeutics*; 32(11):1918-34.
 19. Rohrer TR, Winter F, Qvist M, Kappelgaard AM (2013): Comparison of intuitiveness, ease of use and preference among three prefilled, disposable growth hormone injection pens. *Expert Opin Drug Deliv*; 10(12):1603-12.
 20. Pollock RF, Qian Y, Wisniewski T, Seitz L, Kappelgaard AM (2013): Product wastage from modern human growth hormone administration devices: a laboratory and computer simulation analysis. *Med Devices (Auckl)*; 6:107-14.
 21. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. (2016): Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 101(11):3888-921.
 22. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. (2019): American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract*; 25(11):1191-232.

23. Ho K, Gibney J, Johannsson G, Wolthers T (2006): Regulating of Growth Hormone Sensitivity by Sex Steroids: Implications for Therapy. *Frontiers of Hormone Research*; 35:115-28.
24. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky DE, Gemmen E (2009): Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*; 7(36):1-10.
25. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. (1998): Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 83(2):382-95.
26. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB (2004): Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol*; 159(12):1150-9.
27. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. (2006): Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*; 155(1):79-90.
28. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G (2015): Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*; 62(12):1037-48.
29. Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, et al. (2011): Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*; 75(6):825-30.
30. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. (2008): General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *New England Journal of Medicine*; 359(20):2105-20.
31. Ramos-Leví AM, Marazuela M (2018): Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. *Endocrine*; 60(2):203-18.
32. European Medicines Agency (EMA) (2023): Sogroya: EPAR - CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. EMA/268297/2023. [Zugriff: 01.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/sogroya-h-c-5030-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Datum	20.02.2024
Stellungnahme zu	Somapacitan (Sogroya®)
<i>Stellungnahme von</i>	<i>Ascendis Pharma Endocrinology GmbH</i>

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 01.02.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Somapacitan (Sogroya®) Stellung. Somapacitan wurde durch die EMA erstmalig im Jahr 2021 für die Substitution des endogenen Wachstumshormons (Growth Hormone, GH) bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD) zugelassen. Die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric Growth Hormone Deficiency, GHD) erfolgte am 24.07.2023. Die Nutzenbewertung umfasst die beiden zuvor genannten Anwendungsgebiete.</p> <p>Ascendis nimmt nachfolgend zu dem therapeutischen Bedarf für die Patientenpopulationen Stellung.</p> <p>Sowohl für die Behandlung des AGHD als auch für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD empfehlen die relevanten Leitlinien eine Therapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH, Somatropin-Präparate) [1-7]. Der derzeitige Behandlungsstandard erfordert hierbei tägliche subkutane (s.c.) Injektionen eines Somatropin-Präparats (tägliches Somatropin) [7-14]. Diese Injektionen sind über einen Zeitraum von vielen Jahren notwendig und werden von den Patienten häufig als schmerzhaft und als starke Belastung empfunden [15-17]. Dieser erhebliche negative Effekt auf den Alltag der Betroffenen führt in der Konsequenz zu einer mangelnden Compliance gegenüber der Therapie und somit zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Therapieerfolgs [18-23]. Im Gegensatz zum gegenwärtigen Behandlungsstandard, wird Sogroya®</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einmal wöchentlich angewendet und reduziert somit die Therapielast für die Patienten [24].</p> <p>Arzneimittel wie Sogroya®, die zugleich wirksam sind und die Therapielast verringern, stellen einen großen Fortschritt für die Verbesserung des Alltags der Patienten dar. Ascendis hat sich in der Vergangenheit bereits im Rahmen des eigenen klinischen Entwicklungsprogramms dieser Therapieürde angenommen und begrüßt entsprechend die Bestrebungen von Novo Nordisk einen Beitrag zur Verbesserung der Therapiesituation von Patienten mit Wachstumshormonmangel zu leisten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010.
2. 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.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Kleinwuchs. Version 1.0. 2016.
4. 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.
5. 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.
6. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract.* 2019; 25(11):1191-232.
7. 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.
8. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation. HUMATROPE® für Pen [Stand: Juli 2021]. 2021.
9. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation. Norditropin® FlexPro® [Stand: September 2023]. 2023.
10. Ipsen Pharma. Fachinformation. NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.) Injektionslösung [Stand: Februar 2021]. 2021.
11. Sandoz GmbH. Fachinformation. Omnitrope® Injektionslösung [Stand: Dezember 2022]. 2022.
12. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung [Stand: Oktober 2023]. 2023.
13. FERRING GmbH. Fachinformation. ZOMACTON 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juni 2021]. 2021.
14. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml [Stand: November 2023]. 2023.
15. Hoybye C, Cohen P, Hoffman AR, Ross R, Biller BM, Christiansen JS, et al. Status of long-acting-growth hormone preparations - 2015. *Growth Horm IGF Res.* 2015; 25(5):201-6.

16. 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.
17. 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.
18. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther*. 2008;30(2):307-16.
19. 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.
20. Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14(6):419-36.
21. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(4):189-96.
22. 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.
23. 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.
24. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. Sogroya® [Stand: Juli 2023]. 2023.

5.3 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	15. Februar 2024
Stellungnahme zu	Somapacitan/ Sogroya
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.02.2024 wurde die G-BA Nutzenbewertung von Somapacitan auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug-Arzneimittel Somapacitan ist zugelassen zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel (GHD)).¹ Die Nutzenbewertung basiert auf den zulassungsbegründenden Studien REAL1, REAL2 und REAL JP sowie auf den Studien REAL3 und REAL4.</p> <p>Bei den Phase 3 Studien REAL1, REAL2 und REAL JP handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III Studien, welche die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Somapacitan gegenüber Norditropin über einen Zeitraum von jeweils 35, 25 und 53 Wochen (REAL1, REAL2 und REAL JP) bei Erwachsenen mit GHD vergleicht.² Die Phase 2 Studie REAL3 und die Phase 3 Studie REAL4 sind randomisierte, kontrollierte, offene Phasen im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD.</p> <p>Das Arzneimittel Saizen® (Somatropin) von Merck ist zur Behandlung von einer Wachstumsstörung bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon zugelassen, sowie bei einer Wachstumsstörung bei Mädchen mit Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Syndrom) und bei einer Wachstumsstörung bei präpubertären Kindern aufgrund chronischer Niereninsuffizienz (CRF), und Wachstumsstörungen (aktueller Größen SDS < -2,5 und elterlicher Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) mit einem Geburtsgewicht und/oder einer Geburtslänge unterhalb von -2,0 SD und die bis zum Alter von 4 Jahren oder zu einem späteren Zeitpunkt diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits SDS < 0 im letzten Jahr).</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit wie folgt Position:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	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 REAL3, sowie in der Studie REAL4 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 macht, 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>Für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie REAL 3, jedoch nicht in der Studie REAL 4. Zu Woche 156 zeigt sich auch in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterstützen kann, die Adhärenz zu stärken und mit der Therapie fortzufahren.⁵</p> <p>Demnach handelt es sich beim Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit um einen patientenrelevanten und sehr sensitiven Endpunkt, welcher zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	
	<p>Gute Therapieadhärenz bei täglich zu verabreichenden Wachstumshormonen</p> <p>Die Verwendung des Saizen Easypod®, eines elektronischen Autoinjektors für das Wachstumshormon Somatotropin, hat sich als förderlich für die Patientenbindung und Therapieadhärenz erwiesen⁶. In einer Umfragestudie mit 824 Kindern und ihren Eltern wurde festgestellt, dass Kinder, die neu mit dem Easypod® behandelt wurden, eine gesteigerte Therapieadhärenz haben im Vergleich zu bereits behandelten Kindern⁶. Die Verwendung des Easypod® zur Behandlung mit Wachstumshormonen ermöglicht eine genaue Überwachung der Therapietreue, da das Gerät automatisch aufzeichnet, wann das Medikament verabreicht wurde. Dies ermöglicht es eine hohe Therapieadhärenz bei täglich</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu verabreichenden Wachstumshormonen sicherzustellen und steht daher den wöchentlich zu verabreichenden Therapien hinsichtlich der Therapietreue nicht nach. In einer weiteren Umfrage mit Patienten, die an Wachstumshormonmangel (GHD) leiden, wurde die Wissensbasis, die Therapieadhärenz und die Einstellungen zu verfügbaren und zukünftigen Behandlungsoptionen untersucht. 37% der Befragten meinten, dass das Risiko die wöchentliche Verabreichung zu vergessen höher sei als bei einer täglichen Verabreichung.⁷</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk. SOGROYA® (Somapacitan) (Juli 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: Somapacitan.* <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1006/#nutzenbewertung>.
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 (Oct 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).
6. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the Easypod® growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC endocrine disorders*. 2011 Dec;11(1):1-0
7. Amereller F, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S. Adherence, Attitudes and Beliefs of Growth Hormone Deficient Patients - A Questionnaire-based Cohort Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Feb;129(2):112-117. doi: 10.1055/a-0956-1919. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31266067.

5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Somapacitan (Sogroya)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 33, Abschnitt TSQM-9	<p><u>Anwendungsgebiet B</u></p> <p>Patientenrelevanz des Endpunkts TSQM-9</p> <p>Der G-BA legt in seiner Nutzenbewertung zu Somapacitan fest, dass „die Therapiezufriedenheit im Sinne der AM-NutzenV nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V“ gilt.</p> <p>Die Therapiezufriedenheit gemessen durch den TSQM-9 ist ein patientenberichteter Endpunkt, der u.a. die Domänen „Effektivität“, „Anwenderfreundlichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ abbildet. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 7.0⁴ gilt der Satz: „Auch die Patientenzufriedenheit kann ergänzend einbezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden.“</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH hält es für gerechtfertigt zumindest zu prüfen, ob die 3 erhobenen Domänen gesundheitsbezogene Aspekte</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

⁴ IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 7.0

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abbilden und dementsprechend in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Weiterhin wird im Abschnitt 3.2.4. des Methodenpapiers des IQWiG Version 7.0⁴ die Behandlungszufriedenheit, gemessen als patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome [PRO]), zusammen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen als zu berücksichtigende Evidenz für den Nachweis eines Effekts benannt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Entsprechend der Auffassung der Pfizer Pharma GmbH sollte der TSQM-9 als Instrument zur Erfassung der Therapiezufriedenheit nicht per se abgelehnt werden. Es sollte vielmehr geprüft werden, inwiefern die abgefragten Domänen Aufschluss über die Relevanz der Therapie für die Patient:innen ermöglichen.</p>	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Somapacitan (Sogroya)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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 1. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Somapacitan (Sogroya) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Somapacitan ist zugelassen zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric growth hormone deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (adult growth hormone deficiency, AGHD). Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf mehreren randomisierten Studien. Für die Population der Kinder und Jugendlichen sieht die G-BA-Geschäftsstelle einen positiven Effekt bei der Körpergröße (z-Score) in einer Studie. Für die Erwachsenen sieht die Bewertung lediglich einen negativen Effekt bei der Lebensqualität in einer Studie. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Kindern bzw. einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Erwachsenen.</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>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA eine Reihe von Endpunkten wie z.B. zur Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. 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>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Somapacitan

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2024

von 12:00 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Barthel

Frau Dr. Kuckelsberg

Herr Dr. Huraskin

Herr Gemmel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Feichtner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH:**

Frau Dr. Abel

Herr Hagenlocher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Götsch

Frau Kauffmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit Somapacitan, ein Orphan, Markteinführung zur Behandlung von Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel ≥ 3 bis unter 18 Jahren und Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen.

Wir haben Stellungnahmen von Novo Nordisk, das ist der pharmazeutische Unternehmer, von Merck Healthcare Germany, Ascendis Pharma Endocrinology, Pfizer Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Pharma GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Barthel, Frau Dr. Kuckelsberg, Herr Dr. Huraskin und Herr Gemmel, für Merck Healthcare Germany Frau Feichtner, für Ascendis Pharma Endocrinology Frau Dr. Abel und Herr Hagenlocher, für Pfizer Pharma Frau Dr. Götsch und Frau Kauffmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, bezogen auf den Wirkstoff oder/und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Februar dieses Jahres einzuführen und die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte für Somapacitan auszuführen. Wer macht das für Novo Nordisk?

Herr Gemmel (Novo Nordisk): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte schön, Herr Gemmel, Sie haben das Wort.

Herr Gemmel (Novo Nordisk): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Mein Name ist Tobias Gemmel. Ich leite bei Novo Nordisk das Market Access Team, das für die Projekte der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Bevor ich auf die inhaltlichen Punkte der Nutzenbewertung von Somapacitan eingehe, erlauben Sie mir, dass sich mein Team, das heute teilnimmt, kurz vorstellt. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Barthel (Novo Nordisk): Guten Tag, ich bin Dr. Bianka Barthel. Ich bin Medical Advisor für den Bereich seltene Erkrankungen bei Novo Nordisk.

Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk): Mein Name ist Dr. Denise Kuckelsberg. Ich bin Market Access Manager im Team von Herrn Gemmel und habe die Erstellung des Dossiers verantwortet.

Herr Dr. Huraskin (Novo Nordisk): Mein Name ist Danyil Huraskin, und ich habe maßgeblich bei der Erstellung des Nutzendossiers für Somapacitan mitgeholfen.

Herr Gemmel (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Somapacitan ist als Orphan Drug zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Wachstumshormonmangels, kurz GHD, sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel, AGHD, zugelassen. Es ist ein langwirksames Wachstumshormon, das nur einmal pro Woche gegeben werden muss und derzeit das Einzige, das sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen ist.

Der Nutzen des langwirksamen Wachstumshormons Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Spritze liegt vor allem in der geringeren Belastung und Beeinträchtigung der

Patienten und ihrer Angehörigen durch die lebenslang notwendigen Injektionen sowie in der Aufrechterhaltung der Adhärenz. Mit Somapacitan können etwa 85 Prozent der Injektionstage eingespart werden.

Zum Anwendungsgebiet A, Kinder mit GHD: Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern mit GHD wurden die Ergebnisse von zwei RCT, der REAL 3 und 4, sowie die Metaanalyse dieser beiden Studien herangezogen. Neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde auch die Belastung der Patienten und ihrer Eltern durch Krankheit und Therapie umfassend untersucht. Basierend auf den positiven Ergebnissen dieser Studien sehen wir einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Somapacitan, insbesondere aufgrund der Vorteile einer geringeren Therapiebelastung für Kinder mit GHD, die mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen GHD-CTB ermittelt wurden.

Darüber hinaus deuten die Ergebnisse auf weitere versorgungsrelevante Vorteile von Somapacitan hin. So gehen wir davon aus, dass sich eine geringere Therapiebelastung der Eltern, die die Injektionen häufig durchführen, positiv auf das Empfinden der Kinder und die Therapietreue und damit auf den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann. Diese positiven Effekte wurden in der Nutzenbewertung nicht honoriert. Trotz umfangreicher Entwicklungs- und Konzeptionsstudien wurde der GHD-CTB abgelehnt und die positiven Ergebnisse nicht bewertet. Aus unserer Sicht handelt es sich beim GHD-CTB um ein valides Messinstrument zur Erfassung der Therapiebelastung bei Kindern mit GHD.

Wie der vom G-BA akzeptierte GHD-CIM wurde der GHD-CTB von einer Expertengruppe sorgfältig entwickelt und einem strengen Validierungsprozess nach State of the Art Methodik unterzogen. Darüber hinaus erfassen der GHD-CIM und GHD-CTB zwei unterschiedliche, aber gleichermaßen bedeutsame Belastungsaspekte, Krankheit bzw. Injektionen. Beide Aspekte beeinflussen die Lebensqualität der Patienten entscheidend und sollten daher beide bei der Bewertung des Zusatznutzens gleichermaßen als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Lebensqualität berücksichtigt werden.

Zum Anwendungsgebiet B, Erwachsene mit AGHD: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan bei Erwachsenen mit AGHD haben wir die Ergebnisse der REAL JAPAN-Studie herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine RCT, die ebenfalls einen direkten Vergleich von Somapacitan gegenüber Norditropin ermöglicht. Der G-BA hat die Studien REAL 1 und REAL 2 als relevant eingestuft. Diese für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, halten wir für nicht sachgerecht, da aus diesen Studien keine validen Aussagen für eine faire Bewertung des Zusatznutzens abgeleitet werden können.

Zum einen erhielt fast die Hälfte der Patienten eine unzureichende Dosis Somapacitan. Diese Untertherapie führt zur Unterschätzung des Therapieeffekts von Somapacitan im Vergleich zum einmal täglichen Norditropin und verhindert eine valide Interpretation der Ergebnisse. Zum anderen war nur der Somapacitan-Studienarm gegenüber Placebo verblindet, nicht jedoch der Norditropin-Arm. Die unterschiedliche Verblindung stellt einen Informationsnachteil für Patienten im Somapacitan-Arm her. Damit ist der Vergleich aller subjektiv berichteten Ergebnisse der REAL 1 einschließlich der vom G-BA herangezogenen Fragebögen zwischen Somapacitan und Norditropin zum Nachteil von Somapacitan verzerrt und nicht valide interpretierbar.

Aus unserer Sicht stellt die REAL JAPAN-Studie die einzige, aber ausreichende belastbare Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung bei Erwachsenen mit AGHD dar. Auf Basis der Ergebnisse der REAL JAPAN ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund von signifikanten Vorteilen bei der Therapiezufriedenheit, bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin.

Zusammenfassend kann man sagen: Somapacitan ermöglicht Kindern mit GHD ein mindestens ebenso gutes Längenwachstum, bietet ein ähnlich günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und reduziert die Krankheitslast in allen Dimensionen in vergleichbarem

Ausmaß wie einmal tägliches Norditropin. Die erhebliche Reduktion der Injektionsfrequenz unter Somapacitan spiegelt sich zudem in einer signifikant geringeren Therapiebelastung der Patienten in fast allen Dimensionen des GHD-CTB wider. Bei Erwachsenen mit AGHD zeigen die Ergebnisse der Studie REAL JAPAN, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin ein signifikanter Vorteil in der Therapiezufriedenheit besteht.

Vielen Dank für die Möglichkeit, hier das Statement abzugeben. Wir freuen uns jetzt auf die weitere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Gemmel. Sie haben den wesentlichen Punkt schon angesprochen, die japanische Studie mit den Erwachsenen. In der Kontrollgruppe waren nur 16 Personen. Deshalb ist es diskussionswürdig, weshalb man mit Blick auf diese sehr kleine Gruppe mit nur 16 Personen mehr oder weniger in „Bausch und Bogen“ – ich formuliere das in Anführungszeichen – die pivotale Evidenz, die wir insbesondere in der REAL 1-Studie sehen, als insgesamt irrelevant betrachtet. Aber das wird zu diskutieren sein. Klar, da gibt es bestimmte verzerrende Elemente, aber auf der anderen Seite muss man immer sehen, 16 Patientinnen und Patienten sind keine sehr große und sehr überzeugende Kohorte. Das wird ein wesentlicher Punkt sein, mit dem wir uns auseinandersetzen müssen. Sie haben Ihre Argumente gerade vorgetragen. Das haben Sie auch schon schriftlich vorgetragen. Aber vielleicht gibt es dazu Nachfragen. Wer hat Fragen von den Bänken, von der Patientenvertretung? Von der FB Med? – Frau Bickel, bitte, dann Frau Teupen.

Frau Bickel: Vielleicht könnten Sie das mit der Dosierung doch noch einmal erläutern, warum aus Ihrer Sicht diese Studie REAL 1 und 2 nicht geeignet ist. Das ist meine erste Frage. Die zweite Frage, die ich habe, wenn ich Ihrem Statement folgen konnte, ist: In der REAL-3-Studie, ich bin jetzt wieder bei den Kindern, kam ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Körpergröße im Z-Score heraus. Sie gehen aber von der eigentlich gleichen Wirksamkeit aus, das zeigte sich auch nicht in der REAL-4-Studie. Das heißt, Sie sehen den Vorteil Ihres Medikaments in der wöchentlichen Gabe und darin, dass die Therapiebelastung des Patienten geringer ist. Habe ich das richtig verstanden? Nicht aufgrund des Endpunktes Körpergröße in der REAL-3-Studie, sondern aufgrund der Tatsache, dass die Therapiebelastung geringer ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Bickel. Wer macht das für den pU? – Frau Barthel, bitte.

Frau Dr. Barthel (Novo Nordisk): Ich möchte gerne auf Ihre erste Frage eingehen, und zwar zum Ausschluss der REAL 1 und 2 durch Novo Nordisk. Nur knapp 50 Prozent der Patienten haben das erforderliche Titrationsziel von 0 bis 2 bzw. minus 0,5 bis 1,75 erreicht. Demzufolge sehen wir das als nicht zulassungskonform behandelt bzw. untertitriert bei den Patienten an. Daher sind die Studien hier nicht aussagekräftig. Es liegt unter anderem daran, dass Patienten innerhalb dieser Acht-Wochen-Titrationsphase das Ziel nicht erreicht haben, weil es Patientengruppen gab, die weniger sensitiv auf Wachstumshormone reagieren. Das heißt, wir hatten einen überproportionalen Anteil beispielsweise von östrogentherapierten Frauen im Somapacitan-Arm, und zwar über 30 Prozent. Davon haben zum Beispiel zwei Drittel das Ziel nicht erreicht. Deshalb gehen wir davon aus, dass die Patienten untertitriert waren. Deshalb möchten wir diese beiden Studien ausschließen.

Zur zweiten Frage, zur REAL 3: Sie haben Recht. Wir haben zwar an zwei Zeitpunkten einen Körpergrößenvorteil gesehen, aber wir sprechen im Endeffekt von unterschiedlichen Kohorten mit unterschiedlichem genetischem Background. Einer der Gründe kann sein, wie Sie selber im Statement angemerkt haben, dass es ein stärkeres Aufholwachstum als Ursache hätte geben können, weil die Kinder in der REAL 3, in der Somapacitan-Gruppe, etwas kleiner waren. Aber wir von Novo Nordisk gehen davon aus, dass es mindestens ein vergleichbar gutes Wachstum zwischen Norditropin und Somapacitan gibt. Wir sehen den größten Vorteil in der wöchentlichen Applikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Barthel. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, zuerst einmal nicht. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Frau Teupen, dann Frau Frank.

Frau Teupen: Vielen Dank. Das wäre auch meine Frage zum Stellenwert des Z-Scores gewesen. Ich habe noch eine Frage zu anderen Endpunkten. Es kam auch von anderen pharmazeutischen Unternehmern, dass der Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit, den wir schon in anderen Kontexten diskutiert haben, patientenrelevant sei. Sie selbst haben ihn nur als ergänzend dargestellt. Vielleicht können Sie dazu noch ein, zwei Sätze sagen.

Noch eine zweite Frage, die sich darauf bezieht: In der Nutzenbewertung kommen die Referenzpopulationen ausschließlich aus dem US-amerikanischen Raum und beziehen sich auf Daten von 1963 bis 1994. Ich wollte fragen, warum man nicht deutsche Referenzdaten herangezogen hat, die wir haben. Vielleicht dazu noch einen Satz. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen von der PatV. Ich habe zum einen Frau Kuckelsberg und zum anderen Frau Barthel. Bitte schön, Frau Kuckelsberg, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk): Ich möchte zunächst auf die erste Frage zur Patientenrelevanz der Wachstumsgeschwindigkeit antworten, wenn ich das richtig verstanden habe. Wie unsere Vorgänger schon ausgeführt haben, ist das ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens und dahin gehend ein wichtiger Motivationsfaktor für die Patienten, wenn sie sehen, dass sie wachsen, dass sie die Therapie beibehalten, um letztendlich die Erwachsengröße zu erzielen. Ich würde das Wort zu der zweiten Frage gerne an Frau Barthel übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Barthel.

Frau Dr. Barthel (Novo Nordisk): Die Frage zu der Kontrollgruppe aus Amerika kann ich Ihnen tatsächlich nicht aus dem Stehgreif beantworten. Aber das würden wir nachreichen, wenn wir dazu noch einmal Rücksprache halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bitte bis Freitag, wenn es geht. Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, dann habe ich jetzt Frau Frank von der FB Med, anschließend Frau Keuntje von der KBV. Bitte schön, Frau Frank.

Frau Frank: Danke. Ich habe zwei Rückfragen. Die erste bezieht sich auf das Anwendungsgebiet A und die zweite auf das Anwendungsgebiet B. Im Anwendungsgebiet A habe ich eine Rückfrage zum GHD-CIM ObsRO. Können Sie uns bitte die Gründe nennen, warum in der Studie REAL 4 zu Baseline Angaben von 29 Personen im Somapacitan-Arm und von zehn Personen im Somatotropin-Arm gefehlt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Huraskin, bitte.

Herr Dr. Huraskin (Novo Nordisk): Das ist richtig, einige Werte fehlen zu Baseline. Dafür gab es verschiedene Gründe. Zum einen ist es so, dass die validierte Übersetzung dieses Fragebogens zu Studienbeginn noch nicht für alle Länder, für alle Studienzentren verfügbar war. Das ist der eine mögliche Grund. Der zweite Grund liegt in der Art und Weise, wie dieser Fragebogen erhoben und bewertet wird. Es ist so, dass Eltern diesen Fragebogen nur auf der Basis ihrer Beobachtungen ausfüllen sollten. Das heißt, sie sollten nichts interpretieren. Wenn sie aber nichts gesehen hatten, was irgendwie die Antwort zu dieser Frage formulieren konnte, dann sollten sie „weiß ich nicht“ als Antwort ankreuzen. Die „ich-weiß-nicht-Antworten“ wurden im Rahmen des Scorings oder der Auswertung der jeweiligen Domäne als fehlend gewertet. Sofern mehr als eine „ich-weiß-nicht-Antwort“ pro Domäne bestand,

konnte der Domainscore nicht berechnet werden. Er war quasi nicht berechenbar. In diesem Fall fehlen auch die Werte für diese Patienten.

Was wir aber sehen, ist, dass stets für mindestens 70 Prozent der untersuchten Patienten zu jedem Untersuchungszeitpunkt Ergebnisse verfügbar sind und dass diese Rücklaufzeiten zwischen den Studien ungefähr gleichmäßig verteilt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Huraskin. Ich frage Frau Frank: Ist dieser Teil der Frage damit hinreichend beantwortet oder Nachfrage? Sie hatten noch einen zweiten Teil.

Frau Frank: Genau, die validierten Fragebögen lagen von zehn Personen nicht vor. Die hatten wir berücksichtigt. Trotzdem ist ein relativ hoher Anteil wegen der zweiten Erklärung zustande gekommen. Dann gehe ich jetzt zum Anwendungsgebiet B. Da habe ich eine Rückfrage zur statistischen Auswertung des SF-36 und des TRIM-AGHD in der Studie REAL 1. Da ging in die MMRM-Analyse neben den Daten zu Baseline und zu Woche 34 auf Daten der Visite zu Woche 25 ein. Insgesamt konnten wir die Anzahl der Personen, die in diese Auswertung eingingen, nicht nachvollziehen. Auf der Basis der Rückläufe zu Woche 25 und Woche 34 und der jeweiligen Veränderungen zu Baseline konnten wir das nicht nachvollziehen. Können Sie hierauf bitte eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das macht wieder Herr Dr. Huraskin

Herr Dr. Huraskin (Novo Nordisk): Wenn es um die Auswertung der Endpunkte im Anwendungsgebiet B geht: Zu Beginn wurde ausreichend erläutert, dass ein fairer Vergleich anhand der Ergebnisse der Studie REAL 1 leider nicht möglich ist, zum einen aufgrund der Untertherapie der Patienten im Somapacitan-Arm der Studie, zum anderen aufgrund der ungleichen Verblindung, was dazu führt, dass der Vergleich nicht in fairem Ausmaß möglich ist und die Ergebnisse nicht aussagekräftig sind. Aus diesem Grund haben wir im Dossier auf alle weitergehenden Untersuchungen verzichtet. Das heißt, wir sind dieser Frage leider nicht mehr nachgegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das beantwortet Ihre Frage, Frau Frank?

Frau Frank: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haben Sie weitere Fragen, Frau Frank?

Frau Frank: Nein, von meiner Seite nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich Frau Keuntje von der KBV.

Frau Keuntje: Danke schön. Meine Frage betrifft die Studienpopulation der Studie REAL 1, in die auch Therapie-naive Erwachsene eingeschlossen wurden. Ich bitte den pU, einmal zu erläutern, welche Ursachen für den Wachstumshormonmangel vorlagen, welche Probleme dabei im Vordergrund standen und welche Relevanz die Therapie in diesen Fällen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Dr. Barthel, bitte.

Frau Dr. Barthel (Novo Nordisk): Es gibt Patienten, die gerade im Erwachsenenalter durch Bestrahlung oder Entfernen der Adenohipophyse kein Wachstumshormon mehr produzieren können, deshalb im Erwachsenenalter einen Wachstumshormonmangel haben und deshalb weiterhin behandelt werden müssen, nicht mehr, um eine gewisse Körperhöhe zu erreichen, sondern aufgrund der Körperzusammensetzung, zum Beispiel Aufbau von fettfreier Körpermasse, wie zum Beispiel Muskulatur, und beispielsweise für den Lipidstoffwechsel oder für die Leistungsfähigkeit. Das sind alles Dinge, wofür man im Erwachsenenalter weiterhin Wachstumshormone braucht, wenn ein Mangel vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Keuntje, zufriedenstellend?

Frau Keuntje: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich möchte noch einmal nachfragen. Wir hätten das gerne einen Kliniker gefragt. Die werden dann auch zwangsläufig mit Wachstumshormonmangel substituiert? Wir sind darüber gestolpert. Es sind Therapie-naive Patienten, die da eingeschlossen werden. Es ist auch immer eine Indikation, dass die damit behandelt werden? Das ist noch einmal eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wollen Sie noch einmal ausführen, Frau Barthel? Braucht man das immer?

Frau Dr. Barthel (Novo Nordisk): Ich kann gerne noch einmal dazu etwas sagen. Nach Rücksprache mit den Experten, ist es so: Wenn eine Indikation vorliegt, das heißt kein Wachstumshormon vorhanden ist, dann wird der Arzt das mit dem Patienten besprechen. Aber wenn ein Wachstumshormonmangel indiziert ist, wird dieser auch im Erwachsenenalter behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich so noch nie gehört, aber gut. Frau Bickel, wir nehmen es zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, genau. Wir hätten gerne einen Kliniker gefragt. Aber das war jetzt in Ermangelung dessen, dass heute leider keiner teilnimmt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Herr Gemmel, Sie haben das Wort. Ich nehme an, Sie machen das.

Herr Gemmel (Novo Nordisk): Ja, das mache ich. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für den konstruktiven Austausch. Somapacitan – um noch einmal die Kernpunkte des Eingangsstatements an der Stelle schließend aufzugreifen – ist das einzige langwirksame Wachstumshormon, das sowohl für GHD als auch AGHD zugelassen ist und damit keinen Therapiewechsel erfordert. Somapacitan reduziert die Anzahl der Injektionstage, zeigt eine gute Verträglichkeit und ist leicht zu handhaben. Durch die genannten Vorteile reduziert Somapacitan nachweislich die Therapiebelastung bei Kindern mit GHD und erhöht die Therapiezufriedenheit bei Erwachsenen mit AGHD. Damit ist Somapacitan eine wichtige Behandlungsoption und kann die Therapietreue auf lange Sicht verbessern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns für Fragen zur Verfügung standen und Antworten gegeben haben. Danke an die, die gefragt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr