



IQWiG-Berichte – Nr. 1381

**Somatrogen
(Hormonelle
Wachstumsstörung) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-11
Version: 1.0
Stand: 29.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Somatrogen (Hormonelle Wachstumsstörung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2022

Interne Auftragsnummer

G22-11

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Somatrogen, Humanes Wachstumshormon, Wachstumsstörungen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Somatrogen, Human Growth Hormone, Growth Disorders, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
EphMRA	European Pharmaceutical Market Research Association
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHD	Growth Hormone Deficiency (Wachstumshormonmangel)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ISS	Idiopathic Short Stature
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
NS	Noonan Syndrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWS	Prader-Willi Syndrome
SGA	Small for Gestational Age
SHOX	Short-Stature Homeobox-Containing Gene Deficiency
SGB	Sozialgesetzbuch
UTS	Ullrich-Turner Syndrome

1 Hintergrund

Somatrogen ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Wachstumsstörungen durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon. Somatrogen ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Wachstumshormonmangel (GHD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Somatrogon für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten im Datensatz ^b mit mindestens 2 abgerechneten Rezepten	-	ca. 62 Mio.
2	von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 eingelösten Rezept über eine Verordnung von Somatropin oder Mecasermin	-	15 335
3	Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Verordnungen von Mecasermin ▪ keine Altersangabe ▪ 18 Jahre oder älter ▪ letzte Verordnung von Somatropin im Jahr 2016 ▪ weniger als 183 Tage im Panel 	-	10 613
4	von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten im Jahr 2019	-	7303
5	Ausschluss von Patientinnen und Patienten im Alter von < 3 Jahren	-	7178
6	Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV	Faktor 1,41	10 148
7	von Schritt 6 diejenigen Patientinnen und Patienten mit GHD	56,28–64,50	5711–6546
<p>a. sofern nicht abweichend angegeben b. Datensatz Patient INSIGHTS GHD: Wachstumshormonmangel; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Schritt 1: Patientinnen und Patienten im Datensatz mit mindestens 2 abgerechneten Rezepten

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf eine von ihm beauftragte Versorgungsdatenanalyse, basierend auf dem Datensatz Patient INSIGHTS. Dieser enthält laut pU ambulante Medikationsdaten von ca. 62 Millionen Versicherten mehrerer gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) mit mindestens 2 abgerechneten Rezepten im Zeitraum von Januar 2016 bis August 2020 [3].

Schritt 2: Von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 abgerechnetem Rezept über einen Wirkstoff der ATC-Gruppe H04C0

Laut pU wurden in der Analyse alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 1 abgerechnete Verordnung von einem Wirkstoff der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Gruppe H04C0 (Wachstumshormone) nach dem Klassifikationssystem der European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA) im Zeitraum Januar 2016 bis August 2020 erhalten haben. Den Angaben des pU nach wurden durch dieses Vorgehen Verordnungen der Wirkstoffe Somatropin und Mecasermin berücksichtigt. Dem pU nach sind dies 15 335 Patientinnen und Patienten [3].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer Somatropin-Therapie unter 18 Jahren

Dem pU nach wurden in der Analyse alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: gesetzlich Versicherte mit einer simultanen Verordnung von Somatropin und Mecasermin ($n = 19$), Versicherte ohne Altersangabe ($n = 46$), Versicherte, die bei Therapiebeginn 18 Jahre oder älter sind ($n = 3448$), Versicherte die weniger als 183 Tage im Panel sind ($n = 234$) und Versicherte die ihre letzte Verordnung von Somatropin im Jahr 2016 erhalten haben ($n = 975$) [3]. Der pU geht demnach von 10 613 Patientinnen und Patienten mit einer Somatropin-Therapie unter 18 Jahren aus.

Schritt 4: Von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten im Jahr 2019

Laut pU ergibt sich daraus für das Kalenderjahr 2019 eine Anzahl in diesem Datensatz von 7303 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, die mit einer Somatropin-Therapie behandelt werden [3].

Schritt 5: Ausschluss von Patientinnen und Patienten im Alter von < 3 Jahren

Da Somatrogen ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen ist [2], rechnet der pU die unter 3-Jährigen (aus Schritt 4) heraus. Laut pU geht aus der Analyse hervor, dass 125 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 dieser Altersklasse zuzuordnen sind [3]. Diese Anzahl zieht der pU von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 ab und weist somit eine Anzahl von 7178 Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 3 bis < 18 Jahren mit einer Somatropin-Therapie aus.

Schritt 6: Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV

Laut pU deckt der Datensatz Patient INSIGHTS 70,7 % aller abgerechneten GKV-Verordnungen von Somatropin im Zeitraum von Januar 2016 bis August 2020 ab. Laut pU ergibt sich diese Abdeckungsquote aus dem Vergleich mit einem 2. Datensatz, der eine Vollerhebung aller abgerechneten GKV-Rezepte beinhaltet. Dies entspricht dem pU nach einem Hochrechnungsfaktor auf den gesamten GKV-Markt in Höhe von 1,41. Basierend auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 im Alter ≥ 3 bis < 18 Jahren (Schritt 5), ergibt sich somit hochgerechnet eine Gesamtanzahl von 10 148 Patientinnen und Patienten [3].

Schritt 7: Von Schritt 6 diejenigen Patientinnen und Patienten mit GHD

Der pU geht davon aus, dass Somatropin-Verordnungen in folgenden Indikationen auftreten können: GHD, Ullrich-Turner-Syndrom (UTS), Prader-Willi-Syndrom (PWS), Chronische Niereninsuffizienz (CNI), Small for Gestational Age (SGA), Noonan-Syndrom (NS) und Short-Stature Homeobox-Containing Gene Deficiency (SHOX). Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit GHD an all diesen Indikationen von Somatropin zu schätzen, identifiziert der pU 4 Studien (KIGS-Studie [4], NordiNet IOS-Studie [5], GeNeSIS-Studie [6], PATRO-Studie [7]). Davon maßgeblich für die Schätzung der Untergrenze und Obergrenze sind die beiden Studien NordiNet IOS sowie GeNeSIS.

Die NordiNet IOS-Studie umfasst in einem Zeitraum zwischen 2006 und 2016 insgesamt 17 711 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit GHD, SGA, UTS, CNI, Idiopathic Short Stature (ISS), NS, PWS und sonstiger Diagnose sowie jeweils mit Verordnungen von Norditropin. Der größte Teil der Population (N: 7008) stammt aus Deutschland. Insgesamt wurden unter den 17 711 pädiatrischen Patientinnen und Patienten bei 9967 Personen ein GHD festgestellt. Dies entspricht einem Anteil von 56,28 % [5].

Die GeNeSIS-Studie umfasst in einem Zeitraum zwischen 1999 und 2015 zum Teil Patientinnen und Patienten aus Deutschland. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose eines GHD, TS, ISS, SGA, SHOX beziehungsweise mit anderen Diagnosen oder einer unbekanntem Diagnose und jeweils einer Therapie mit Wachstumshormonen. Insgesamt wurden unter den 2682 erfassten deutschen Patientinnen und Patienten 1736 Personen mit GHD ermittelt. Dies entspricht einem Anteil von 64,73 % (Angabe des pU: 64,5 %) [6].

Der pU weist somit eine Spanne von 56,28 % bis 64,5 % Patientinnen und Patienten mit GHD an allen Indikationen von Somatropin aus. Diese Spanne setzt der pU ins Verhältnis zu der hochgerechneten Anzahl pädiatrischer Patientinnen und Patienten (Schritt 6) und ermittelt eine Anzahl von 5711 bis 6546 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor, sodass die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt:

Die Grundlage der Herleitung der GKV-Zielpopulation basiert auf dem Datensatz Patient INSIGHTS aus der vom pU beauftragten Versorgungsdatenanalyse [3]. Die Identifizierung der zugrunde liegenden Erkrankung GHD mittels der Versorgungsdatenanalyse ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da anhand der Verordnungsdaten keine sichere Identifikation von Patientinnen und Patienten mit GHD beziehungsweise mit einer Verordnung von Somatropin und der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung auf Grundlage von Diagnosecodes möglich ist. Der vom pU angegebene ATC-Code nach EphMRA H04C0 lässt sich zudem nicht nachvollziehen. Hierdurch ist unklar, ob durch die Verwendung dieses Codes alle vom pU aufgeführten Somatropin und Mecasermin-Präparate hinreichend umfassend und spezifisch berücksichtigt worden sind. Weiterhin war eine einmalige Verordnung von Somatropin in dem betrachteten mehrjährigen Analysezeitraum ausreichend, um eine Patientin bzw. einen Patienten im Datensatz zu erfassen. Da bei diesem Vorgehen keine Verordnungsvalidierung stattgefunden hat (mindestens 2 Verordnungen) können durch dieses Vorgehen potenziell zu viele Patientinnen und Patienten erfasst worden sein. Zudem bleibt unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit GHD ist, die in der Verordnungsdatenanalyse unberücksichtigt bleiben, da für sie kein Rezept mit einer Somatropin-Verordnung eingelöst worden ist und sie möglicherweise eine andere oder gar keine Therapie erhalten haben.

Der pU operationalisiert den GHD Anteil an allen Somatropin-Indikationen anhand der Spanne aus den beiden Studien NordiNet IOS [5] und GeNeSIS [6]. In der NordiNet-IOS-Studie [5] ist der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit GHD mit Unsicherheit behaftet, da Somatropin für ISS in Deutschland nicht zugelassen ist, die Studie die Indikation SHOX nicht mit einschließt und in der Studie ausschließlich Verordnungen von Norditropin betrachtet worden sind. Der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit GHD aus der GeNeSIS-Studie [6] ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet, da auch hier Somatropin in Deutschland für ISS nicht zugelassen ist. Zudem ist unklar inwieweit Patientinnen und Patienten mit CNI und PWS eingeschlossen wurden.

Der pU stellt noch einen weiteren Herleitungsweg dar: Auf Grundlage von Literaturquellen gibt er eine Spanne der Prävalenz der GHD von ca. 1:1000 bis ca. 1:10 000 [8-10] an. Basierend auf der Anzahl der ≥ 3 bis < 18 -Jährigen in Deutschland im Jahr 2019 (N: 11 306 485) [11] ergibt sich daraus ohne Berücksichtigung eines GKV-Anteils eine Spanne von 1131 bis 11 306 Patientinnen und Patienten mit GHD. Die Angaben zur Zielpopulation, die der pU auf Grundlage der Versorgungsdatenanalyse geschätzt hat, liegen auch unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils eher im oberen Bereich dieser Spanne.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt eine leichte jährliche Steigerung der Prävalenzrate von ca. 0,6 % in der Somatrogen-Versorgungsstudie vom Jahr 2017 bis zum Jahr 2019 [3]. Dazu beschreibt er, dass bei einem gleichzeitigen Anstieg der Bevölkerungszahlen der unter 18-Jährigen [11] von einer etwa gleichbleibenden Prävalenz in den nächsten Jahren auszugehen ist.

Der pU geht davon aus, dass aufgrund der Ätiologie der Erkrankung keine nennenswerte Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Somatrogen entsprechen weitgehend der Fachinformation [2]. Somatrogen wird wöchentlich 1-mal verabreicht. Für Somatrogen rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnungen der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Somatrogen entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht (KG) und beträgt 0,66 mg/kg KG [2]. Der pU gibt aufgrund der großen Spannweite des KG in der pädiatrischen Zielpopulation den Verbrauch als Spanne an. Für die Untergrenze verwendet er das durchschnittliche KG von Kindern mit einem Alter von 3 Jahren und für die Obergrenze von Jugendlichen mit einem Alter zwischen 17 und 18 Jahren. Dabei legt der pU für seine Berechnungen das durchschnittliche KG gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [12]. Dem Mikrozensus zufolge liegt das durchschnittliche KG von Kindern mit einem Alter von 3 Jahren bei 16,2 kg und bei Jugendlichen mit einem Alter zwischen 17 und 18 bei 67 kg [13].

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Berücksichtigung von Verwurf. Dabei ist jedoch zu beachten, dass Somatrogen im Fertigpen laut Fachinformation [2] nach einer nicht vollständigen Verwendung aufbewahrt und weiterverwendet werden kann. Daraus ergibt sich Folgendes:

- In der Untergrenze lässt sich mit Somatrogen 60 mg Injektionslösung im Fertigen mit 1,2 ml Lösung eine geringere Anzahl an Pens und damit eine wirtschaftlichere Stückelung erzielen bei gleicher Zweckmäßigkeit, als die vom pU veranschlagte Stückelung.
- In der Untergrenze lässt sich mit Somatrogen 24 mg Injektionslösung im Fertigen 1,2 ml Lösung außerdem unter Berücksichtigung des Verwurfs eine noch wirtschaftlichere Stückelung erzielen, die jedoch nicht zweckmäßiger ist als die vom pU veranschlagte Stückelung.
- In der Obergrenze lässt sich mit Somatrogen 60 mg Injektionslösung im Fertigen 1,2 ml Lösung unter Berücksichtigung des Verwurfs eine wirtschaftlichere Stückelung erzielen, als die vom pU veranschlagte Stückelung.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer Taxe vom 01.04.2022, der erstmaligen Listung, überein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Somatrogen entstehen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß den Angaben in der Fachinformation, beispielsweise für die Überwachung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Therapie (alle 6 bis 12 Monate) durch Erhebung von wachstumsrelevanten, biochemischen Parametern (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel) [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Somatrogen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 414,60 € bis 76 287,80 €.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zur Untergrenze der Spanne liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung, obwohl mit Somatrogen 60mg Injektionslösung im Fertigen eine geringere Anzahl an Pens und damit eine wirtschaftlichere Stückelung bei gleicher Zweckmäßigkeit erzielt werden kann. Die Angaben des pU zur Untergrenze der Spanne sind überschätzt unter der Berücksichtigung, dass mit Somatrogen 24 mg Injektionslösung im Fertigen zwar eine noch wirtschaftlichere Stückelung erzielt werden kann, diese aber nicht gleichermaßen zweckmäßig ist. Für die Obergrenze der Arzneimittelkosten ergeben sich unter Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung niedrigere Kosten. Die Angaben des pU in der Obergrenze stellen daher eine Überschätzung dar.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt verschiedene Kontraindikationen für die Therapie mit Somatrogen, die dem pU zufolge nur bei einem geringen Anteil der zugrunde liegenden pädiatrischen Zielpopulation auftreten. Der pU geht davon aus, dass sich die Patientenpräferenzen aufgrund der wöchentlichen Applikation zugunsten von Somatrogen verschieben wird und erwartet hiervon eine Verbesserung der Adhärenz. Quantitative Angaben liegen dazu nicht vor. Er geht weiterhin davon aus, dass es selten zu Therapieabbrüchen kommt und dass Somatrogen fast ausschließlich ambulant verabreicht wird. Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist laut pU derzeit nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Somatrogen wird für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormonen angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Somatrogen	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	5711–6546	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV sind mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Somatrogen	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	15 414,60– 76 287,80	0	k. A.	15 414,60– 76 287,80	Die Angaben des pU zur Untergrenze liegen in einer plausiblen Größenordnung obwohl eine geringere Anzahl an Pens und damit eine wirtschaftlichere Stückelung bei gleicher Zweckmäßigkeit darstellbar ist. Die Angaben des pU sind allerdings überschätzt unter der Berücksichtigung, dass eine noch wirtschaftlichere Stückelung darstellbar ist; diese ist allerdings nicht gleichermaßen zweckmäßig. Die Angaben des pU in der Obergrenze stellen eine Überschätzung dar, da sich unter Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung niedrigere Kosten ergeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, dass Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Pharma. Fachinformation Ngenla 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: März [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.
3. Pfizer Europe Ma Eeig. Somatrogen-Versorgungsanalyse. 2021.
4. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T et al. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr* 2017; 87(1): 30-41. <https://dx.doi.org/10.1159/000452887>.
5. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet IOS and ANSWER Program. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019; 104(10): 4730-4742. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00775>.
6. Pfäffle R, Land C, Schönau E et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr* 2018; 90(3): 169-180. <https://dx.doi.org/10.1159/000492397>.
7. Pfäffle R, Bidlingmaier M, Kreitschmann-Andermahr I et al. Safety and Effectiveness of Omnitrope, a Biosimilar Recombinant Human Growth Hormone: More Than 10 Years' Experience from the PATRO Children Study. *Horm Res Paediatr* 2020; 93(3): 154-163. <https://dx.doi.org/10.1159/000508190>.
8. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. *The Journal of pediatrics* 1996; 128(5 Pt 2): S47-S51. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70011-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70011-2).
9. Thomas M, Massa G, Craen M et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(1): 67-72. <https://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1510067>.
10. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A et al. Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: Data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(5): 438-442. <https://dx.doi.org/10.1007/BF03344127>.
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2021. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland-absolut.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland-absolut.html?view=main[Print]).

12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=66263263&p_sprache=D&p_hellp=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.