

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Somapacitan (Sogroya) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
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	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Somapacitan nicht abgestellt.

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

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.

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 ($\triangleq 0$) 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 Somatropin (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 Somatropin (N=14) zu Woche 52 vor. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin 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 Somatotropin. 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 Somatotropin. 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 Somatotropin.

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 Somatotropin 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 Aussagesicherheit 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 Somatropin (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 REAL 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 Dosistitratonsphasen 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, 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, 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 zulassungsbegründende 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 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 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 die 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 Amendement 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