

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Somapacitan

Dossierbewertung vom 1. Februar 2024

Datum des Amendments: 9. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Verzerrungspotential.....	8
4.2 GHD-CTB ObsRO	8
5 Zusammenfassung.....	12
Referenzen	13
Anhang	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential des ergänzend dargestellten Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“ in den Studien REAL 3 und REAL 4.....	8
Tabelle 2:	Ergebnisse im GHD-CTB ObsRO (ergänzend dargestellt); Studien REAL 3 und REAL 4, FAS.....	9

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GHD-CIM	Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure
GHD-CTB	Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure
N	Anzahl
ObsRO	Observer-Reported Outcome
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 21. Oktober 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden im AWG A (Kinder und Jugendliche) die pivotale Studie REAL 4 und die supportive Studie REAL 3 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie (REAL 4) bzw. Phase-II-Studie (REAL 3) im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD. Als bewertungsrelevante Studien wurden im AWG B (Erwachsene) die pivotale Studie REAL 1 sowie die supportiven Studien REAL 2 und REAL JP für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Amendment bezieht sich jedoch nur auf AWG A.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurde im AWG A (Kinder und Jugendliche) der GHD-CTB ObsRO aufgrund fehlender Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren legt der pU zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zum GHD-CTB ObsRO.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Februar 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Informationen zum GHD-CTB ObsRO sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für den GHD-CTB ObsRO bewertet und dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Februar 2024 [6]
- Herstellerdossier [3]
- Studienbericht [5,7]
- Zusatzanalysen für das Dossier [4]
- Nutzenbewertung zu Somapacitan [2]
- Publikation zum GHD-CTB [1]

4 Ergebnisse

Der „Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure“ (GHD-CTB) 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 (AWG A) eingesetzte Version „Observer-Reported Outcome“ (ObsRO) des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt und ist im Anhang dargestellt (siehe Abbildung 1).

Mit der Stellungnahme legt der pU zusätzliche Informationen zur Validität des GHD-CTB ObsRO vor. In der Nutzenbewertung bestanden erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des GHD-CTB, die zu dessen Nichtberücksichtigung führten [2].

Ein Kritikpunkt in der Nutzenbewertung war die unklare Durchführung der Analysen zur Änderungssensitivität des Fragebogens in der Validierungspublikation [1]. Es konnte nicht nachvollzogen werden, ob die Erhebung des GHD-CTB bei der therapienaiven Population zu Baseline vor dem ersten Therapiebeginn erfolgte („Annahme: Keine Therapiebelastung zu Baseline in diesem Fall, entspricht Nullwert“) und wie nach Initiieren der Wachstumshormontherapie in allen Domänen eine Verringerung der Behandlungsbelastung zu Woche 12 bei diesen Patientinnen und Patienten auftreten konnte. In der Stellungnahme gibt der pU, als Sponsor der Validierungsstudien, an, dass die therapienaive Gruppe den GHD-CTB erst eine Woche nach Behandlungsbeginn zu Hause ausfüllen und die ausgefüllten Bögen per Post zurücksenden sollten. Die Rationale für die Erhebung eine Woche nach dem Therapiestart zu Baseline ist, dass eine Reduktion der Therapiebelastung insbesondere kurz nach Beginn der Wachstumshormontherapie zu erwarten ist, da bei einigen Kindern und Eltern, die zu Beginn der Therapie Schwierigkeiten haben, eine Anpassung stattfindet, sodass die Therapie zu einem Teil ihrer täglichen Routine werden kann und sie weniger belastet. Vor dem Hintergrund der ersten Erhebung eine Woche nach Therapiestart erscheinen die gezeigten Veränderungen des GHD-CTB ObsRO zu Woche 12 in der Publikation plausibel und können als erste Hinweise für die Änderungssensitivität des Instruments betrachtet werden. Verbesserungen zeigten sich jedoch nur für den Gesamtscore und für die „Emotionale Domäne“. Für die „Physische Domäne“ und die Domäne „Beeinträchtigung“ ergaben sich dagegen „leichte Verschlechterungen“, die in der Publikation jedoch nicht mit numerischen Ergebnissen belegt sind [1].

Die anderen in der Nutzenbewertung genannten Unsicherheiten wie die gepoolte Validierung von PRO- und ObsRO-Version, hohe Deckeneffekte und inkonsistente Ergebnisse zur Konstruktvalidität bleiben bestehen, führen aber nicht zu einer Nichtberücksichtigung des GHD-CTB ObsRO. Neben der Krankheitsbelastung, die mittels „Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure“ (GHD-CIM) abgebildet wird, stellt die Therapiebelastung einen weiteren Aspekt der Lebensqualität dar. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität und die Ergebnisse des GHD-CTB der beiden Studien werden lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM in Tabelle 2 dargestellt. Zudem wurden Reaktionen an der Injektionsstelle im Rahmen der Sicherheit erhoben.

4.1 Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential des ergänzend dargestellten Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“ in den Studien REAL 3 und REAL 4 ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verzerrungspotential des ergänzend dargestellten Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“ in den Studien REAL 3 und REAL 4

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<i>GHD-CTB ObsRO</i>					
REAL 3 (Woche 52 / Woche 156)	Nein ¹⁾	Nein ²⁾³⁾	Nein	Nein	Hoch ⁴⁾
REAL 4	Nein ¹⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch ⁶⁾

¹⁾ Offenes Studiendesign.

²⁾ Zu Woche 52 liegen Daten im Gesamtwert des GHD-CTB ObsRO für 14 Personen (100 %) im Somapacitan-Arm und für 11 Personen (78,6 %) im Somatropin-Arm vor. Trotz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen von ≥ 15 % werden diesbezügliche Ergebnisse aus Transparenzgründen vorliegend dargestellt.

³⁾ Zu Woche 156 liegen Daten im Gesamtwert des GHD-CTB ObsRO für 13 Personen (92,9 %) im Somapacitan-Arm und für 11 Personen (78,6 %) im Somatropin-Arm vor.

⁴⁾ Die fehlende Verblindung und der hohe Anteil an fehlenden Werten führen zu einem hohen Verzerrungspotential.

⁵⁾ Zu Woche 52 liegen Daten im Gesamtwert des GHD-CTB ObsRO für 112 Personen (88,2 %) im Somapacitan-Arm und für 57 Personen (90,5 %) im Somatropin-Arm vor.

⁶⁾ Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

Abkürzungen: GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; ITT: Intention-to-Treat; ObsRO: Observer-Reported Outcome.

4.2 GHD-CTB ObsRO

Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-CTB ObsRO in den Studien REAL 3 und REAL 4 bei den Visiten zu Woche 26 und 52 erhoben; in Studie REAL 3 zusätzlich noch zu den Visiten 104 und 156. Der Bezugszeitraum des Fragebogens ist die vergangene Woche. Der GHD-CTB ObsRO wurde in beiden Studien (REAL 3 und REAL 4) nicht zu Baseline erhoben, da der Fragebogen nicht für therapienaive Patientinnen und Patienten vorgesehen ist. Entsprechend liegen keine Veränderungen von Baseline zu Woche 52 in beiden Studien bzw. zu Woche 156 in Studie REAL 3 vor und es werden vorliegend ausschließlich Gruppenunterschiede zwischen Somapacitan und Somatropin zu Woche 52 bzw. Woche 156 dargestellt.

In der Studie REAL 4 wurde der GHD-CTB ObsRO nur in den Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung vorlag. Dadurch nahmen insgesamt 10 randomisierte Personen (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nicht an der Erhebung des Fragebogens teil und die Auswertungen beschränken sich auf 127 Personen im Somapacitan-Arm und 63 im Somatropin-Arm. Die Ergebnisse im GHD-CTB ObsRO zu Woche 52 in den Studien REAL 3 und REAL 4 sowie die metaanalytische Auswertung sind in Tabelle 2 ergänzend dargestellt. Für die Studie REAL 3 liegen darüber hinaus weitere Langzeitdaten zum GHD-CTB ObsRO zu Woche 156 vor. Trotz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen von ≥ 15 % in der Studie REAL 3 im Gesamtwert und der „Emotionalen Domäne“ werden diesbezügliche Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“ aus Transparenzgründen vorliegend dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sowohl der Gesamtwert als auch die Einzeldomänen einen Score von 0 bis 100 Punkten erreichen können, wobei ein höherer Wert eine größere Therapiebelastung bedeutet. In der Studie REAL 3 liegt der Gesamtwert zu Woche 52 im Mittel bei 3,5 im Somapacitan-Arm und bei 10,4 im Somatropin-Arm bzw. zu Woche 156 bei 5,4 und 14,3. In der Studie REAL 4 liegt der Gesamtwert zu Woche 52 im Mittel bei 10,7 im Somapacitan-Arm und bei 13,1 im Somatropin-Arm. Somit befinden sich die Patientinnen und Patienten in beiden Studien im unteren Wertebereich und weisen anhand der möglichen GHD-CTB-Ausprägung (0–100) eine geringe Therapiebelastung auf.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtwert sowie in der „Emotionalen Domäne“ des GHD-CTB ObsRO zwischen den Behandlungsgruppen in den beiden Studien zu Woche 52. Für die „Physische Domäne“ und die Domäne „Beeinträchtigung“ des GHD-CTB ObsRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan zu Woche 52 nur in der Studie REAL 3. Anhand von Hedges' g lässt sich kein klinisch relevanter Effekt ableiten. 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 von Hedges' g lässt sich nur für die „Physische Domäne“ ein klinisch relevanter Effekt ableiten. Für den Gesamtwert und die „Physische Domäne“ zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin zu Woche 52, der anhand von Hedges' g nicht klinisch relevant war. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität von 50 % in der „Physischen Domäne“ ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Die Ergebnisse der Metaanalyse für die Domäne „Beeinträchtigung“ konnten aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 85\%$; p-Wert (F-Test) = 0,032) nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 2: Ergebnisse im GHD-CTB ObsRO (ergänzend dargestellt); Studien REAL 3 und REAL 4, FAS

GHD-CTB ObsRO (ergänzend dargestellt)	REAL 3		REAL 4		Metaanalyse	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 127 ¹⁾	Somatropin N = 63 ¹⁾	Somapacitan N = 141	Somatropin N = 77
Gesamtwert²⁾³⁾						
Baseline⁴⁾						
n (%)	-	-	-	-	-	-
MW (SE)	-	-	-	-	-	-
Woche 52						
n (%)	14 (100)	11 (78,6)	112 (88,2)	57 (90,5)	126 (89,4)	68 (88,3)
MW (SE)	3,5 (2,4)	10,4 (2,7)	10,7 (1,0)	13,1 (1,4)	9,6 (0,8)	13,0 (1,4)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-6,88 [-14,07; 0,31]; 0,06		-2,39 [-5,69; 0,91]; 0,16		-3,35 [-6,65; -0,05]; 0,047	
Hedges' g [95%-KI]	-		-		-0,25 [-0,55; 0,04]	
Woche 156						
n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-	-	-
MW (SE)	5,4 (2,6)	14,3 (2,9)	-	-	-	-
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-8,87 [-16,74; -1,01]; 0,028		-		-	
Hedges' g [95%-KI]	-0,75 [-1,59; 0,08]		-		-	

GHD-CTB ObsRO (ergänzend dargestellt)	REAL 3		REAL 4		Metaanalyse	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 127 ¹⁾	Somatropin N = 63 ¹⁾	Somapacitan N = 141	Somatropin N = 77
Physische Domäne²⁾³⁾						
Baseline⁴⁾						
n (%)	-	-	-	-	-	-
MW (SE)	-	-	-	-	-	-
Woche 52						
n (%)	14 (100)	13 (92,9)	116 (91,3)	57 (90,5)	130 (92,2)	70 (90,9)
MW (SE)	4,7 (3,0)	14,3 (3,1)	11,6 (1,1)	14,5 (1,6)	10,4 (0,9)	14,5 (1,8)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-9,59 [-18,21; -0,96]; 0,030		-2,89 [-6,80; 1,02]; 0,15		-4,05 [-8,08; -0,01]; 0,0495 ⁸⁾	
Hedges' g [95%-KI]	-0,70 [-1,48; 0,08]		-		-0,30 [-0,59; -0,01]	
Woche 156						
n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-	-	-
MW (SE)	3,6 (3,0)	18,8 (3,2)	-	-	-	-
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-15,17 [-24,09; -6,25]; 0,001		-		-	
Hedges' g [95%-KI]	-1,18 [-2,05; -0,31]		-		-	
Emotionale Domäne²⁾³⁾						
Baseline⁴⁾						
n (%)	-	-	-	-	-	-
MW (SE)	-	-	-	-	-	-
Woche 52						
n (%)	14 (100)	11 (78,6)	112 (88,2)	58 (92,1)	126 (89,4)	69 (89,6)
MW (SE)	6,2 (4,2)	15,8 (4,7)	15,4 (1,8)	18,9 (2,4)	14,0 (1,5)	18,8 (2,6)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-9,62 [-22,30; 3,05]; 0,13		-3,53 [-9,49; 2,43]; 0,24		-4,86 [-10,81; 1,08]; 0,11	
Woche 156						
n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-	-	-
MW (SE)	5,3 (4,2)	16,2 (4,6)	-	-	-	-
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-10,93 [-23,59; 1,72]; 0,09		-		-	

GHD-CTB ObsRO (ergänzend dargestellt)	REAL 3		REAL 4		Metaanalyse	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 127 ¹⁾	Somatropin N = 63 ¹⁾	Somapacitan N = 141	Somatropin N = 77
Domäne „Beeinträchtigung“⁽²⁾³⁾						
Baseline⁴⁾						
n (%)	-	-	-	-	-	-
MW (SE)	-	-	-	-	-	-
Woche 52						
n (%)	14 (100)	13 (92,9)	117 (92,1)	59 (93,7)	_10)	_10)
MW (SE)	-0,06 ⁹⁾ (2,3)	10,4 (2,4)	5,2 (0,8)	6,4 (1,1)		
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-10,45 [-17,10; -3,80]; 0,003		-1,28 [-3,88; 1,33]; 0,33			-10)
Hedges' g [95%-KI]	-0,98 [-1,78; -0,18]					-
Woche 156						
n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-	-	-
MW (SE)	6,7 (2,5)	11,0 (2,6)				
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	-4,32 [-11,60; 2,97]; 0,24					

¹⁾ Insgesamt 10 Personen der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen nicht an der Erhebung des Fragebogens teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind nicht in das FAS eingeschlossen.

²⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Therapiebelastung.

³⁾ Für die Studie REAL 3 erfolgte post hoc die Berechnung des Gesamtwerts sowie der Einzeldomänen. Dies wird als sachgerecht angesehen (siehe Nutzenbewertung [2]).

⁴⁾ Keine Erhebung zu Baseline, da der Fragebogen nicht für therapienaive Patientinnen und Patienten vorgesehen ist.

⁵⁾ Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren, die innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt waren.

⁶⁾ 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.

⁷⁾ 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.

⁸⁾ $I^2 = 50\%$; p-Wert (F-Test) = 0,25.

⁹⁾ Alle 14 Personen weisen einen MW von 0 auf.

¹⁰⁾ Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 85\%$; p-Wert (F-Test) = 0,032) werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht berichtet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GH: Wachstumshormon; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; ObsRO: Observer-Reported Outcome; SE: Standardfehler.

5 Zusammenfassung

Der GHD-CTB ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das das Ausmaß der Therapiebelastung durch eine Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren erfasst. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt.

Mit der Stellungnahme des pU konnten die Unsicherheiten hinsichtlich der Erhebung der Änderungssensitivität des GHD-CTB geklärt werden. Die anderen in der Nutzenbewertung genannten Unsicherheiten wie die hohen Deckeneffekte und inkonsistenten Ergebnisse zur Konstruktvalidität bleiben bestehen. Trotz der Multidimensionalität umfasst der GHD-CTB ObsRO mit der injektionsbezogenen Behandlungsbelastung nur einen Teilaspekt der Lebensqualität und die Ergebnisse des GHD-CTB ObsRO zu Woche 52 in den Studien REAL 3 und REAL 4 sowie zu Woche 156 in der Studie REAL 4 werden lediglich ergänzend zur Lebensqualität anhand des GHD-CIM ObsRO dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sowohl der Gesamtwert als auch die Einzeldomänen einen Score von 0 bis 100 Punkten erreichen können, wobei ein höherer Wert eine größere Therapiebelastung bedeutet. Die Patientinnen und Patienten befinden sich in beiden Studien im unteren Wertebereich und weisen anhand der möglichen GHD-CTB-Ausprägung (0–100) eine geringe Therapiebelastung auf.

Zudem wird das Verzerrungspotential des 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 für den GHD-CTB ObsRO insgesamt erheblich eingeschränkt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtwert des GHD-CTB ObsRO zwischen den Behandlungsgruppen in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 52. Für den Gesamtwert zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Somapacitan gegenüber Somatotropin, der jedoch anhand von Hedges' g nicht klinisch relevant war. Es zeigte sich nur in der Studie REAL 3 zu Woche 156 in der „Physischen Domäne“ des GHD-CTB ObsRO ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mittelwertdifferenz: -15,17 (95%-KI: [-24,09; -6,25]); $p = 0,001$) anhand dessen sich mittels Hedges' g (-1,18 (95%-KI: [-2,05; -0,31])) ein klinisch relevanter Effekt ableiten ließe.

Der in der Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt für die Lebensqualität „GHD-CIM ObsRO“ bildet die Krankheitsbelastung der Kinder und Jugendlichen ab. Es zeigte sich in den Studien REAL 3 und REAL 4 sowie in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtscore als auch in den 3 Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO zwischen Somapacitan und Somatotropin. Auch zu Woche 156 zeigte sich in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied im GHD-CIM ObsRO [2]. Zusammenfassend lässt sich aus diesen beiden Endpunkten kein Vorteil für die Dimension „Lebensqualität“ ableiten.

Referenzen

1. **Brod M, Rasmussen MH, Aolga S, Beck JF, Bushnell DM, Lee KW, et al.** Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) and the Growth Hormone Deficiency-Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *Pharmacoecon Open* 2023;7(1):121-138.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Somapacitan [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7073/2023-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somapacitan_D-983.pdf.
3. **Novo Nordisk.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Somapacitan (Sogroya), Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 01.11.2023. [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7071/2023_11_01_Modul4A_Somapacitan.pdf.
4. **Novo Nordisk.** Post hoc Datenanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Somapacitan zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen [unveröffentlicht]. 2023.
5. **Novo Nordisk.** A randomised, multinational, active-controlled, (openlabelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly somapacitan treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency; clinical trial report, extension and safety extension trial periods (up to 156 weeks) [unveröffentlicht]. 12.02.2021.
6. **Novo Nordisk.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Somapacitan [unveröffentlicht]. 22.02.2024.
7. **Novo Nordisk.** A trial comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin in children with growth hormone deficiency; clinical trial report, main period (up to week 52) [unveröffentlicht]. 18.03.2022.

Anhang

Physische (körperliche) Domäne (engl.: *physical*), 4 Items;

Inwieweit haben die Injektionen Ihres Kindes in der letzten Woche Folgendes verursacht?

1. Schmerzen
2. Stechen

Inwieweit kam es in der letzten Woche bei Ihrem Kind zur Bildung von ...

3. Blutergüssen durch die Injektionen?
4. Wundsein an der Injektionsstelle?

Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ (engl.: *emotional well-being*), 6 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ...

5. Angst vor den Injektionen hatte?
6. Angst davor hatte, dass die Injektionen schmerzhaft sein könnten?
7. sich regelrecht vor den Injektionen gefürchtet hat?
8. wegen der Injektionen genervt war?
9. unglücklich darüber war, wie oft es die Injektionen bekam?
10. bekümmert war, weil es aufgrund der Wachstumshormoninjektionen anders ist als andere Kinder?

Domäne „Beeinträchtigung“ (engl.: *interference*), 4 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ...

11. Angst hatte, ob es auch immer an die Injektionen denkt?
12. manche Dinge wegen der Injektionen verpasst hat?
13. wegen der Injektionen seine Pläne ändern musste?
14. die Dinge, die es gerne tun wollte, wegen der Injektionen unterbrechen musste?

Abbildung 1: Fragebogen zur Erfassung des Ausmaßes der Therapiebelastung durch Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten – GHD-CTB ObsRO [3]