

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)

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

Vom 7. März 2024

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

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

Lonapegsomatropin

Beschluss vom: 7. März 2024

In Kraft getreten am: 7. März 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Lonapegsomatropin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lonapegsomatropin:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 09.02.2024 sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

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

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^(l),n) ; p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE ≥ 5 %					
SUEs nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE ≥ 5 %					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Zustand der Injektionsstelle ^{t)}					
Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle (jeglicher Schweregrad)					
heiGHt	105	30 (28,6)	56	3 (5,4)	5,2799 [1,7005; 16,3935]; 0,0005
Rötung (jeglicher Schweregrad)					
heiGHt	105	24 (22,9)	56	2 (3,6)	6,3224 [1,5652; 25,5389]; 0,0015
<ul style="list-style-type: none"> a) Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. b) Sicherheitspopulation c) ITT-Population. d) Baselinewerte für 105 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 56 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 104 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 55 im Somatropin-Arm Werte vor. e) Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell (ANCOVA) in Studie heiGHt für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert. f) Nachberechnungen zur Studie CT-301-CN und zur Metaanalyse nach Berechnungsformel zu Körpergröße (SDS) aus Studie heiGHt g) Baselinewerte liegen für 100 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 53 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 98 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 52 im Somatropin-Arm Werte vor. h) Verwendetes Modell (ANCOVA) in Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. i) Verwendetes Modell (MMRM) für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. j) Für die Studie wurden keine Auswertungen unter Verwendung eines MMRM geplant oder berichtet. k) Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet. l) Post-hoc berechnet. m) Unerwünschte Ereignisse: Post hoc berechnet: Das 95%-KI für das RR wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. n) Unerwünschte Ereignisse: Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet. 					

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^(l),n) ; p-Wert
<p>o) Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung des RR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor, erfolgte keine Berechnung des RR.</p> <p>p) Primärer Endpunkt der Studien heiGHT und CT-301-CN</p> <p>q) Post hoc berechnet.</p> <p>r) LS-MW sowie LS-MWD anhand einer ANCOVA ermittelt. Die in der Tabelle angegebenen LS-MW, KI und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.</p> <p>s) Für die Metaanalyse wird ausschließlich das 95%-KI angegeben und nicht SE.</p> <p>t) Die Skala für den jeweiligen Zustand der Injektionsstelle ist in 4 Stufen eingeteilt und reicht von „keine Symptomatik“ (0) bis „schwere Symptomatik“ (3).</p> <p>Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MAR: Missing At Random; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>					

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

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

ca. 5710 – 6550 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken