

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

Vom 7. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lonapegsomatropin (Skytrofa) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
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	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 Lonapegsomatropin am 15. September 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 14. September 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lonapegsomatropin zur Behandlung Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]) 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 15. Dezember 2023 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 Lonapegsomatropin 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 Lonapegsomatropin (Skytrofa) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lonapegsomatropin wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie heiGHT und die Studie CT-301-CN vorgelegt, sowie eine Metaanalyse beider Studien.

Bei den Studien heiGHT und CT-301-CN handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich von Lonapegsomatropin gegenüber einem täglich zu verabreichenden Somatropin über 52 Wochen.

Die Studie heiGHT wurde weltweit in 15 Ländern durchgeführt, darunter primär Länder in Europa sowie die USA und Australien. Es ist daher von einer ausreichenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Ergebnisse der in China durchgeführten Studie CT-301-CN wurde aufgrund vergleichbarer Ergebnisse sowie mangels ausreichender Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit, ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu Beginn der Studien heiGHT und CT-301-CN wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1 auf den Interventionsarm (Lonapegsomatropin; N=106 bzw. 101) oder den Vergleichsarm (Somatropin; N=56 bzw. 53) randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht, Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre), und maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

Die Studien gliederten sich in eine 6-wöchige Screening-Phase und eine 52-wöchige Behandlungsphase. Nach erfolgreichem Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsphase hatten die Studienteilnehmenden der Studie heiGHT zudem die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsstudie teilzunehmen.

In der Studie heiGHT wurden präpubertäre Kinder mit GHD im Alter von 3 bis ≤ 12 Jahren (Jungen) und 3 bis ≤ 11 Jahren (Mädchen) eingeschlossen bzw. Kinder und Jugendliche im Alter von 3 ≤ 17 Jahre in der Studie CT-301-CN.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten entweder einen isolierten Wachstumshormonmangel (GHD) oder einen GHD als Teil eines multiplen Hypophysenhormon-Mangels aufweisen. Zur Diagnosestellung wurde in den vorgelegten Studien ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests definiert und als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird jedoch ein Cut-off von < 8 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen.

Die Studienteilnehmer wiesen eine beeinträchtigte Körpergröße ($\geq 2,0$ SD unter der mittleren Körpergröße für chronologisches Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC Growth Charts) auf und eine Skelettreife, die mindestens 6 Monate unter dem chronologischen Alter lag. Außerdem lagen die IGF-1-Spiegel zu Baseline $\geq 1,0$ SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors.

Die Behandlung mit Lonapegsomatropin im Interventionsarm (0,24 mg/kg/Woche subkutane Injektion) und mit Somatropin im Kontrollarm (0,034 mg/kg/Tag subkutane Injektion) erfolgte in der Studien heiGHT und CT-301-CN jeweils gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studien war die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten Behandlung. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in den Studien heiGHT und CT-301-CN Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

In den Studien heiGHT und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körpergröße (SDS) – ANCOVA und MMRM

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Die standardisierte Körpergröße wurde mittels Standard Deviation Score (SDS) berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der Standardabweichungen (SD) vom alters- und geschlechtsspezifischen Normwert wider. Ein SDS von Null zeigt, dass die gemessene Körpergröße dem Normwert der Referenzpopulation entspricht, während ein positiver SDS eine Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS eine Körpergröße unterhalb des Normwerts bedeutet.

In der Studie CT-301-CN erfolgte eine Auswertung mittels ANCOVA. In der Studie heiGHT erfolgte zusätzlich zur prädefinierten Auswertung mittels MMRM eine nicht präspezifizierte Auswertung mittels ANCOVA.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten und Informationen zum vergleichbaren statistischen Analyse-Verfahren (Kovarianzanalyse ANCOVA) für die Auswertung der standardisierten Körpergröße in den beiden Studien heiGHT und CT-301-CN vor. Aufgrund der vernachlässigbaren Heterogenität beider Studien eignen sich diese Daten auch dazu metaanalytisch zusammengefasst werden.

Während sich in der Studie CT-301-CN in der Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte, ergab sich in der Studie heiGHT lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied in der nicht prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikanter Unterschied zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der Metaanalyse beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Die klinische Relevanz des Unterschiedes lässt sich jedoch nicht abschließend bewerten.

Für das Subgruppenmerkmal „Alter“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“. Hier zeigte sich für Personen unter 6 Jahren ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin im Vergleich zu Somatropin, während sich für Personen im Alter über 6 Jahren ein kleinerer nicht signifikanter Effekt zeigte. In der Studie heiGHT sowie in der Metaanalyse der beiden Studien zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen keine signifikante Effektmodifikation.

Jährliche 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.

In den Studien heiGHT und CT-301-CN zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten nur wenige schwere oder schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (UE), bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Für schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich in der Studie heiGHT für die Endpunkte Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle und Rötungen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lonapegsomatropin gegenüber Somatropin.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich jedoch in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Lonapegsomatropin gegenüber Somatropin.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbe gründende Studie heiGHT sowie die Studie CT-301-CN vorgelegt.

Aus den Studien heiGHT und CT-301-CN ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

In den Studien heiGHT und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität „Körpergröße (SDS)“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN in der prädefinierten Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin. In der Studie heiGHT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin in der nicht-prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikante Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der metaanalytischen Auswertung beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Insgesamt jedoch lässt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht abschließend bewerten, sodass keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden können.

Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen, die eine Einschätzung zum weiteren Verlauf des Größenwachstums erlauben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Lonapegsomatropin.

In der Gesamtschau ergibt sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons für Lonapegsomatropin daher ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegten Studien heiGHT und CT-301-CN liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

Für den Endpunkt Körpergröße (SDS) ergibt sich anhand der nachgereichten Daten und Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zu den vergleichbaren Analyse-Modellen für die Studien heiGHT und CT-301-CN ein niedriges Verzerrungspotential.

In den vorgelegten Studien wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird jedoch ein Cut-off von < 8 ng/ml zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Es bleibt daher unklar, ob alle in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen GHD aufweisen.

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien und deren metaanalytische Zusammenfassung lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Skytrofa mit dem Wirkstoff Lonapegsomatropin.

Lonapegsomatropin wurde als Orphan-Drug bei „Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD])“ zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie heiGHT sowie die Studie CT-301-CN vorgelegt. Aus den Studien heiGHT und CT-301-CN ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

In den Studien heiGHT und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität „Körpergröße (SDS)“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN in der prädefinierten Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin. In der Studie heiGHT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin in der nicht-prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikante Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der Metaanalyse beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Insgesamt jedoch lässt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht abschließend bewerten, sodass keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden können. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen, die eine Einschätzung zum weiteren Verlauf des Größenwachstums erlauben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile.

In der Gesamtschau ergibt sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons für Lonapegsomatropin daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 infrage kommenden Patientengruppen

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

Für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne liegen methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor, sodass die angegebene Spanne insgesamt mit Unsicherheiten behaftet ist.

Die im aktuellen Verfahren ermittelte GKV-Zielpopulation liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie vorherige Verfahren, ist aber wie beschrieben mit Unsicherheiten behaftet und daher nicht als bessere Schätzung anzusehen. Es wird daher die die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogon (Beschluss 15. September 2022) herangezogen.

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 Skytrofa (Wirkstoff: Lonapegsomatropin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 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				
Lonapegsomatropin	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.

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

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					
Lonapegsomatropin	Patientinnen und Patienten ≥ 3 – unter 4 Jahre				
	0,24 mg ³ /KG	3,6 mg ⁴	3,6 mg	52,1	52,1 x 3,6 mg
	Patientinnen und Patienten ≥ 17 – unter 18 Jahre				
	0,24 mg ³ /KG	15,2 mg ⁴	2 x 7,6 mg	52,1	104,2 x 7,6 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:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonapegsomatropin 10,3 mg ⁵	4 PLI	1.162,68 €	2,00 €	63,75 €	1096,93 €
Lonapegsomatropin 21,7 mg ⁶	4 PLI	2.414,06 €	2,00 €	134,58 €	2277,48 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

³Die Angabe zur Dosierung bezieht sich auf die Menge des Somatropin-Anteils

⁴Empfohlene Dosis laut Fachinformation nach Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche.

⁵Entsprechen 3,6 mg Somatropin

⁶Entsprechen 7,6 mg Somatropin

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Lonapegsomatropin (Skytrofa); Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone; Stand: Januar 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 14. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2023 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 5. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt.

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 27. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	9. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Januar 2024 13. Februar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken