

# 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)  
Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstums-  
hormonmangel,  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre)

Vom 15. September 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Somatrogen (Ngenla) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>12</b>

## 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 50 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer

uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Somatrogen ist der 1. April 2022. 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 31. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Somatrogen zur Behandlung hormoneller Wachstumsstörungen 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 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G22-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Somatrogen nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Somatrogen (Ngenla) gemäß Fachinformation**

Ngenla wird für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Somatrogen wie folgt bewertet:

#### Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon

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

#### **Begründung:**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogen für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbelegende, offene randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CP-4-006 im Parallelgruppendesign mit Datenschnitt zu Monat 12 vorgelegt.

In der Studie CP-4-006 wurde Somatrogen im Vergleich zu Genotropin untersucht. Die Patientinnen und Patienten der Studie CP-4-006 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Somatrogen; N=109) oder den Vergleichsarm (Genotropin; N=115) randomisiert, stratifiziert für die Faktoren „Region“ (Westeuropa, Israel, Australien, Neuseeland, Kanada, USA vs. Mittel- und Osteuropa, Griechenland, Türkei, Lateinamerika, Asien (mit Ausnahme von Indien und Vietnam) vs. Indien, Vietnam), „höchste gemessene GH-Konzentration beim Screening ( $\leq 3$  vs.  $> 3$  bis  $\leq 7$  vs.  $> 7$  bis  $\leq 10$  ng/ml)“ und „chronologisches Alter ( $\geq 3$  bis  $\leq 7$  vs.  $> 7$  Jahre).

Die Studie gliedert sich in eine 2-monatige Screeningphase, eine 12-monatige vergleichende Behandlungsphase und eine einarmige, offene Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Somatrogen behandelt wurden.

In die Studie CP-4-006 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 11 Jahren (für Mädchen) bzw. < 12 Jahren (für Jungen) eingeschlossen. Das Knochenalter der

Studienteilnehmenden ist nicht älter als das chronologische Alter und sollte bei < 10 Jahre für Mädchen und < 11 Jahre für Jungen liegen.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten entweder einen isolierten Wachstumshormonmangel (GHD) oder einen GHD als Teil eines multiplen Hypophysenhormon-Mangels aufweisen. Die Bestätigung der Diagnose des GHD erfolgte durch zwei verschiedene GH-Stimulationstests mit einer maximalen GH-Konzentration von  $\leq 10$  ng/ml, gemessen durch ein lokales oder zentrales Labor. Dabei wurden folgende etablierte Untersuchungsverfahren verwendet: Insulin-Toleranz-Test mit einer Serum-Cortisol-Antwort auf Hypoglykämie/ Arginin-Test/ Clonidin-Test/ Glucagon-Test / L-Dopa-Test.

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 Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen.

Die Studienteilnehmenden waren therapienaiv für die Behandlung mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (r-hGH). Zudem wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie CP-4-006 eine verminderte Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit, bestimmt durch die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile für das chronologische Alter (HV < -0,7 des z-Score) und Geschlecht gemäß OPKO HV (Tanner, Prader und Hermanussen)-Rechner, auf.

Die Behandlung mit Somatrogen im Interventionsarm (0,66 mg/kg/Woche subkutane Injektion) und mit Genotropin im Kontrollarm (0,034 mg/kg/Tag subkutane Injektion) erfolgte in der Studie CP-4-006 jeweils gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Somatrogen soll bei Anzeichen für einen Schluss der Epiphysenfugen und wenn die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 cm/Jahr fällt oder das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt beendet werden.

Primärer Endpunkt war die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten Behandlung. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie CP-4-006 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### Mortalität

In der Studie CP-4-006 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

jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz ( $\cong 0$ ) 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.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *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 der Studie CP-4-006 zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Lebensqualität

#### *Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire (QoLISSY)*

Beim Fragebogen QoLISSY handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs, für das eine Version zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 8 bis 12 Jahren und von 13 bis 18 Jahren sowie eine Version zur Befragung der Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 4 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren existiert. Die Versionen enthalten drei Hauptdomänen (physische, emotionale und soziale), aus denen sich ein Gesamtwert bilden lässt, sowie drei weitere Domänen zur Bewältigung, Überzeugung und Behandlung. Die Elternversion umfasst darüber hinaus eine Domäne zur Zukunft des Kindes sowie eine Domäne zum Einfluss der Erkrankung auf die Eltern. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen.

In der Studie CP-4-006 wurde bei Kindern und Jugendlichen ab 7 Jahren die selbstberichtete Kinderversion des QoLISSY eingesetzt, während für jüngere Kinder im Alter von 3 bis 7 Jahren die Eltern den Eltern-Proxy-Fragebogen ausfüllten.

Für den QoLISSY konnte in der Studie CP-4-006 für die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

### Nebenwirkungen

In der Studie CP-4-006 konnte für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Studie CP-4-006 brach eine Person im Somatrogen-Arm die Behandlung aufgrund von UE ab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) zeigte sich für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen (SOC), Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Somatrogen gegenüber Genotropin. Für den Endpunkt Untersuchungen (SOC) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Somatrogen gegenüber Genotropin festgestellt.

Bei den UE von besonderem Interesse wurde für die Endpunkte Reaktionen an der Injektionsstelle und Immunogenität jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Somatrogen gegenüber Genotropin gezeigt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Somatrogen gegenüber Genotropin.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogen für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, offene randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CP-4-006 im Parallelgruppendesign mit Datenschnitt zu Monat 12 vorgelegt.

Aus der Studie CP-4-006 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie CP-4-006 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Körpergröße (z-Score) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt QoLISSY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

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

In der Gesamtschau ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie CP-4-006 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

Die Bestätigung der Diagnose des GHD erfolgte in der Studie CP-4-006 durch zwei verschiedene GH-Stimulationstests mit einer maximalen GH-Konzentration von  $\leq 10$  ng/ml, gemessen durch ein lokales oder zentrales Labor. 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. Es bleibt daher unklar, ob alle in die Studie CP-4-006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen GHD aufweisen.

Somatrogon ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon indiziert. Die Anwendung von Somatrogon ist auf ein Knochenalter für Mädchen von  $\leq 14$  Jahre und für Jungen von  $\leq 16$  Jahre beschränkt. In die Studie CP-4-006 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis  $< 11$  Jahren (für Mädchen) bzw.  $< 12$  Jahren (für Jungen) eingeschlossen. Das Knochenalter der in die Studie CP-4-006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist nicht älter als das chronologische Alter und sollte  $< 10$  Jahre für Mädchen und  $< 11$  Jahre für Jungen betragen. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie CP-4-006 zu Monat 12 auch auf Patientinnen und Patienten mit einem Knochenalter von  $\geq 10$  bis  $\leq 14$  Jahre (Mädchen) bzw.  $\geq 11$  bis  $\leq 16$  Jahre (Jungen), anwendbar sind.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

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

Somatrogon wurde als Orphan-Drug für die „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon“ zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Somatrogon wurde die zulassungsbegründende, offene randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CP-4-006 im Parallelgruppendesign mit Datenschnitt zu Monat 12 herangezogen. Aus der Studie CP-4-006 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie CP-4-006 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) der Kategorie Morbidität und für den Endpunkt QoLISSY der Kategorie Lebensqualität zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns und des in der Studie CP-4-006 verwendeten Cut-off-Wertes zur Diagnose des GHD. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie CP-4-006 auch auf Patientinnen und Patienten mit einem Knochenalter von  $\geq 10$  bis  $\leq 14$  Jahre (Mädchen) bzw.  $\geq 11$  bis  $\leq 16$  Jahre (Jungen), anwendbar sind.

In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon ein Anhaltspunkt für einen nicht-



quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, 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.

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

## **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 Ngenla (Wirkstoff: Somatrogen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Juli 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ngenla-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ngenla-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Somatrogen 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: 15. August 2022).

### 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				
Somatrogon	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: 67,0 kg).<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somatrogen	Patientinnen und Patienten ≥ 3 – unter 4 Jahre				
	0,66 mg/ KG = 10,7 mg	10,7 mg	10,8 mg <sup>3</sup>	52,1	52,1 x 10,8 mg
	Patientinnen und Patienten ≥ 17 – unter 18 Jahre				
	0,66 mg/ KG = 44,2 mg	44,2 mg	44,0 mg <sup>4</sup>	52,1	52,1 x 44,0 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 vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somatrogen 24 mg	1 ILO	628,83 €	1,77 €	34,19 €	592,87 €
Somatrogen 60 mg	1 ILO	1 554,32 €	1,77 €	85,48 €	1 467,07 €

<sup>3</sup> Der zu verwendende Fertigpen gibt den Wirkstoff in Schritten von 0,2 mg ab.

<sup>4</sup> Der zu verwendende Fertigpen gibt den Wirkstoff in Schritten von 0,5 mg ab.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

#### 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 regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, 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.

### **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 31. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Somatrogen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken