



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Somatrogen

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung.....	28
2.1	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	36
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	69
5.3	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	72

5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	77
D.	Anlagen	81
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	81

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Somatrogen nicht abgestellt.

¹ 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 zulassungsbegründende, 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 (≤ 3 vs. > 3 bis ≤ 7 vs. > 7 bis ≤ 10 ng/ml)“ und „chronologisches Alter (≥ 3 bis ≤ 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 ≤ 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 rekombinatem 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 ≥ 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 ≤ 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.

Somatrogen 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 Somatrogen ist auf ein Knochenalter für Mädchen von ≤ 14 Jahre und für Jungen von ≤ 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 ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. ≥ 11 bis ≤ 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 Somatrogen.

Somatrogen 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 Somatrogen 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 Somatrogen.

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 ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. ≥ 11 bis ≤ 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

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				
Somatrogen	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).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somatrogon	Patientinnen und Patienten ≥ 3 – unter 4 Jahre				
	0,66 mg/ KG = 10,7 mg	10,7 mg	10,8 mg ¹	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 ²	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.

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

¹ Der zu verwendende Fertipgen gibt den Wirkstoff in Schritten von 0,2 mg ab.

² Der zu verwendende Fertipgen gibt den Wirkstoff in Schritten von 0,5 mg ab.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somatrogon 24 mg	1 ILO	628,83 €	1,77 €	34,19 €	592,87 €
Somatrogon 60 mg	1 ILO	1 554,32 €	1,77 €	85,48 €	1 467,07 €
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 Somatrogon 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) 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

5. Beschluss



Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 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. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Somatrogon

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT 04.11.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Somatrogon 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 ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Somatrogon:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie CP-4-006: offene RCT, Somatrogen vs. Genotropin, 12 Monate

Mortalität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen			Genotropin			Somatrogen vs. Genotropin
	N	Baseline MW (SD)	Monat 12 MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	Baseline MW (SD)	Monat 12 MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Körpergröße (z-Score)							
Ver- änderung zu Monat 12	109 ^{a)}	-2,9 (1,3)	-2,0 (1,1) 0,92 [0,82; 1,02]	115 ^{a)}	-2,8 (1,3)	-1,9 (1,1) 0,87 [0,78; 0,97]	0,05 [-0,06; 0,16]; 0,388
Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr]^{b)} (ergänzend dargestellt)							
Ver- änderung zu Monat 12	109	k.A.	10,2 (2,4) 10,10 [9,58; 10,63]	115	k.A.	9,7 (2,5) 9,78 [9,29; 10,26]	0,33 [-0,24; 0,89]; 0,259

Lebensqualität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	n/N (%)	N	n/N (%)	RR ^{c)} [95 %-KI]; p-Wert
QoLISSY^{d), e)}					
Verbesserung zu Monat 12 um \geq 15 Punkte ^{f)}	54	17/49 (34,7)	64	14/59 (23,7)	1,43 [0,81; 2,50]; 0,218

Nebenwirkungen

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^{c)} [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	109	95 (87,2)	115	97 (84,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	109	3 (2,8)	115	2 (1,7)	1,99 [0,45; 8,72]; 0,229
Schwere unerwünschte Ereignisse^{f)}					
	109	9 (8,3)	115	6 (5,2)	1,91 [0,79; 4,58]; 0,213
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	109	1 (0,9)	115	0 (0)	6,00 [0,31; 116,61]; 0,127
UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen					
MedDRA-Systemorganklassen					
Preferred Terms					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	109	54 (49,5)	115	38 (33,0)	1,48 [1,10; 1,99]; 0,004
Schmerzen an der Injektionsstelle	109	43 (39,4)	115	29 (25,2)	1,37 [1,02; 1,85]; 0,021
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109	59 (54,1)	115	56 (48,7)	1,17 [0,91; 1,50]; 0,222
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	109	14 (12,8)	115	9 (7,8)	1,22 [0,63; 2,35]; 0,231
Untersuchungen	109	8 (7,3)	115	22 (19,1)	0,48 [0,25; 0,91]; 0,004
Kopfschmerzen	109	18 (16,5)	115	25 (21,7)	1,07 [0,71; 1,62]; 0,392
Augen- erkrankungen	109	10 (9,2)	115	1 (0,9)	2,97 [0,98; 9,05]; 0,010

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^{c)} [95 %-KI]; p-Wert
UE von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)					
Reaktionen an der Injektionsstelle ^{g)}	109	47 (43,1)	115	29 (25,2)	1,43 [1,06; 1,93]; 0,004
Immunogenität ^{g)}	109	20 (18,3)	115	9 (7,8)	1,78 [0,91; 3,51]; 0,034
Beeinträchtigung des Glukose- stoffwechsels ^{g)}	109	0 (0)	115	3 (2,6)	0,46 [0,09; 2,40]; 0,162
Beeinträchtigung der Schilddrüsen- funktion ^{g)}	109	10 (9,2)	115	11 (9,6)	1,21 [0,64; 2,30]; 0,983
Kortisol- veränderungen ^{g)}	109	0 (0)	115	1 (0,9)	0,33 [0,02; 7,45]; 0,317
Pankreatitis ^{h)}	109	12 (11,0)	115	14 (12,2)	1,15 [0,61; 2,18]; 0,608
Epiphysen- erkrankungen ^{h)}	109	0 (0)	115	0 (0)	n. b.
<p>a) Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für 109 Personen im Somatrogen-Arm und 115 im Genotropin-Arm vor, für Monat 12 liegen für 108 Personen im Somatrogen-Arm und 113 im Genotropin-Arm Werte vor (FAS).</p> <p>b) Primärer Endpunkt der Studie CP-4-006</p> <p>c) Post hoc berechnet</p> <p>d) Der QoLISSY-Fragebogen wurde nur in den folgenden Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung vorliegt: USA, Australien, Neuseeland, Belarus, Russland, Ukraine, Großbritannien, Spanien. Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für die selbstberichtete Kinderversion des QoLISSY für Studienteilnehmende ≥ 7 Jahre (N = 35 im Somatrogen-Arm, N = 35 im Genotropin-Arm) und den Eltern-Proxy-Fragebogen für Studienteilnehmende < 7 Jahre (N = 19 im Somatrogen-Arm, N = 28 im Genotropin-Arm) vor.</p> <p>e) Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.</p> <p>f) Studienindividuelle Einteilung; Schwere UE: Starke Einschränkung der Aktivität, in der Regel ist etwas Hilfe erforderlich; medizinische Intervention/Therapie erforderlich; Krankenhausaufenthalt möglich.</p> <p>g) Im Studienprotokoll als Sicherheitsendpunkte genannt; die Definition, welche Ereignisse zu welchen UE von besonderem Interesse zusammengefasst werden, erfolgte allerdings erst im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers.</p> <p>h) Post hoc von den Zulassungsbehörden gefordert.</p>					
<p>Abkürzungen:</p> <p>FAS: Full Analysis Set; FCS: Fully Conditional Specification; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MAR: Missing At Random; MW: Mittelwert; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>					

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

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

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 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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Somatrogen	13 899,84 € - 56 051,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)**

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 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. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Somatrogen wie folgt ergänzt:

Somatrogen

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Somatrogen 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) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Somatrogen:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie CP-4-006: offene RCT, Somatrogen vs. Genotropin, 12 Monate

Mortalität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen			Genotropin			Somatrogen vs. Genotropin
	N	Baseline MW (SD)	Monat 12 MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Monat 12 MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean- Differenz [95 %-KI]; p-Wert

Körpergröße (z-Score)

Veränderung zu Monat 12	109 ^a	-2,9 (1,3)	-2,0 (1,1) 0,92 [0,82; 1,02]	115 ^a	-2,8 (1,3)	-1,9 (1,1) 0,87 [0,78; 0,97]	0,05 [-0,06; 0,16]; 0,388
-------------------------	------------------	------------	------------------------------------	------------------	------------	------------------------------------	---------------------------------

Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr]^b (ergänzend dargestellt)

Veränderung zu Monat 12	109	k.A.	10,2 (2,4) 10,10 [9,58; 10,63]	115	k.A.	9,7 (2,5) 9,78 [9,29; 10,26]	0,33 [-0,24; 0,89]; 0,259
-------------------------	-----	------	--------------------------------------	-----	------	------------------------------------	---------------------------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.



Lebensqualität

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	n/N (%)	N	n/N (%)	RR ^c [95 %-KI]; p-Wert
QoLISSY ^{d, e}					
Verbesserung zu Monat 12 um ≥ 15 Punkte ^f	54	17/49 (34,7)	64	14/59 (23,7)	1,43 [0,81; 2,50]; 0,218

Nebenwirkungen

Studie CP-4-006 Endpunkt	Somatrogen		Genotropin		Somatrogen vs. Genotropin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^c [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	109	95 (87,2)	115	97 (84,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	109	3 (2,8)	115	2 (1,7)	1,99 [0,45; 8,72]; 0,229
Schwere unerwünschte Ereignisse ^f					
	109	9 (8,3)	115	6 (5,2)	1,91 [0,79; 4,58]; 0,213
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	109	1 (0,9)	115	0 (0)	6,00 [0,31; 116,61]; 0,127

UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen
MedDRA-Systemorganklassen

Preferred Terms

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	109	54 (49,5)	115	38 (33,0)	1,48 [1,10; 1,99]; 0,004
Schmerzen an der Injektionsstelle	109	43 (39,4)	115	29 (25,2)	1,37 [1,02; 1,85]; 0,021
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109	59 (54,1)	115	56 (48,7)	1,17 [0,91; 1,50]; 0,222
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	109	14 (12,8)	115	9 (7,8)	1,22 [0,63; 2,35]; 0,231
Untersuchungen	109	8 (7,3)	115	22 (19,1)	0,48 [0,25; 0,91]; 0,004
Kopfschmerzen	109	18 (16,5)	115	25 (21,7)	1,07 [0,71; 1,62]; 0,392
Augenerkrankungen	109	10 (9,2)	115	1 (0,9)	2,97 [0,98; 9,05]; 0,010



UE von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)

Reaktionen an der Injektionsstelle ^g	109	47 (43,1)	115	29 (25,2)	1,43 [1,06; 1,93]; 0,004
Immunogenität ^g	109	20 (18,3)	115	9 (7,8)	1,78 [0,91; 3,51]; 0,034
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels ^g	109	0 (0)	115	3 (2,6)	0,46 [0,09; 2,40]; 0,162
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ^g	109	10 (9,2)	115	11 (9,6)	1,21 [0,64; 2,30]; 0,983
Kortisolveränderungen ^g	109	0 (0)	115	1 (0,9)	0,33 [0,02; 7,45]; 0,317
Pankreatitis ^h	109	12 (11,0)	115	14 (12,2)	1,15 [0,61; 2,18]; 0,608
Epiphysenerkrankungen ^h	109	0 (0)	115	0 (0)	n. b.

a Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für 109 Personen im Somatrogen-Arm und 115 im Genotropin-Arm vor, für Monat 12 liegen für 108 Personen im Somatrogen-Arm und 113 im Genotropin-Arm Werte vor (FAS).

b Primärer Endpunkt der Studie CP-4-006

c Post hoc berechnet

d Der QoLSSY-Fragebogen wurde nur in den folgenden Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung vorliegt: USA, Australien, Neuseeland, Belarus, Russland, Ukraine, Großbritannien, Spanien. Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für die selbstberichtete Kinderversion des QoLSSY für Studienteilnehmende ≥ 7 Jahre (N = 35 im Somatrogen-Arm, N = 35 im Genotropin-Arm) und den Eltern-Proxy-Fragebogen für Studienteilnehmende < 7 Jahre (N = 19 im Somatrogen-Arm, N = 28 im Genotropin-Arm) vor.

e Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

f Studienindividuelle Einteilung; Schwere UE: Starke Einschränkung der Aktivität, in der Regel ist etwas Hilfe erforderlich; medizinische Intervention/Therapie erforderlich; Krankenhausaufenthalt möglich.

g Im Studienprotokoll als Sicherheitsendpunkte genannt; die Definition, welche Ereignisse zu welchen UE von besonderem Interesse zusammengefasst werden, erfolgte allerdings erst im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers.

h Post hoc von den Zulassungsbehörden gefordert.

Abkürzungen:

FAS: Full Analysis Set; FCS: Fully Conditional Specification; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; QoLSSY: Quality of Life in RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; Short Stature Youth; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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

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

ca. 5 710 bis 6 550 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 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

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.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Somatrogen	13 899,84 € – 56 051,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Somatrogon zur Behandlung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Somatrogon eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Somatrogen
- **Handelsname:** Ngenla
- **Therapeutisches Gebiet:** Hormonelle Wachstumsstörung (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-800)

Modul 1

(PDF 751,28 kB)

Modul 2

(PDF 751,59 kB)

Modul 3

(PDF 1,31 MB)

Modul 4

(PDF 12,74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/815/>

01.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somatrogon (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis
Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 850,27 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 359,39 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Somatrogen - 2022-04-01-D-800*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Dokumentation der Einleitung des schriftlichen Stimmabnahmeverfahrens
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 15:50 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Somatrogon**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG	22.07.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	18.07.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	18.07.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Dr. Sandra Bosold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dr. med. Tobias Herbert Detlef Lüke	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Sarah Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Stephanie Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Dr. Danyil Huraskin	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Denise Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Nicole Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Paul Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Somatrogon
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Wachstumshormonmangel (<i>Growth Hormone Deficiency, GHD</i>) im Kindesalter ist eine seltene Erkrankung, die auf einer unzureichenden Bildung und Sekretion von Wachstumshormon (<i>Human Growth Hormone, hGH</i>; auch Somatotropin genannt) aus dem Hypophysenvorderlappen beruht (1). GHD führt zu einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit (<i>Height Velocity, HV</i>) mit daraus resultierendem Kleinwuchs. Neben dem reduzierten Längenwachstum können eine verzögerte Knochenreifung, Störungen in der Knochenzusammensetzung und eine Reihe weiterer Symptome wie metabolische Störungen und eine stammbetonte Adipositas auftreten (2, 3). Zudem besteht bei unbehandeltem GHD bereits im Kindesalter ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (4). Die durch den Kleinwuchs bedingten körperlichen Beeinträchtigungen schränken zahlreiche Aspekte des täglichen Lebens ein und können zu psychosozialen Problemen sowie zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen(5, 6).</p> <p>Zur Behandlung eines durch Wachstumshormonmangel entstandenen Kleinwuchses empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) sowie internationale Leitlinien eine Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon (7–10). Dieses wird täglich abends als subkutane Injektion verabreicht (9).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die tägliche subkutane Injektion stellt jedoch für viele Patienten und deren Familien/ Betreuer eine große Belastung und eine Bürde für den Alltag dar (11–13). Die Therapieadhärenz erwies sich bei täglicher Injektion als suboptimal mit sinkender Adhärenz bei steigender Therapiedauer (14–17). Eine mangelnde Adhärenz wird mit schlechten Therapieergebnissen in Verbindung gebracht, d. h. diese Kinder haben am Ende der Therapie eine Endgröße erreicht, die nicht im genetischen Zielbereich liegt (11–13, 18–22). Sowohl bei Patienten als auch deren Betreuer zeichnet sich eine deutliche Präferenz zur selteneren Applikation der Spritzen und der damit einhergehenden deutlich geringeren Invasivität bei der Behandlung von Wachstumsstörungen ab (23, 24). Dementsprechend besteht hoher Bedarf an einem patientenfreundlicheren Therapieregime mit geringerer Injektionsfrequenz. Das Ziel einer Reduktion von täglichen auf wöchentliche Injektionen ist es, die Adhärenz und Akzeptanz zu erhöhen und damit letztlich ein besseres klinisches Ergebnis zu erzielen.</p> <p>Zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs wurde Somatrogen (Ngenla®) als langwirksames Wachstumshormon entwickelt, welches einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Somatrogen gegenüber Genotropin wurde bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumsstörung aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion in der pivotalen Zulassungsstudie CP-4-006 (C0311009) untersucht, wobei das Studiendesign auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt war (25). Somatrogen zeigte hierbei eine vergleichbare Wirksamkeit bei einem ähnlichen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ngenla mit dem Wirkstoff Somatrogen.</p> <p>Somatrogen 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verträglichkeitsprofil wie täglich zu applizierendes Genotropin (25). Ähnliche Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit konnten in einer Extensionsstudie (<i>Open-Label Extension</i>, OLE) erzielt werden, in der Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren mit Somatrogen behandelt wurden, was die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Somatrogen unterstreicht (26). In einer Phase 3 Cross-Over Studie wurde die Patientenbelastung durch eine wöchentliche Behandlung mit Somatrogen im Vergleich zu einer täglichen Genotropin-Behandlung untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Somatrogen mit einer geringeren Belastung für Patienten, die sich z. B. in der Beeinträchtigung sozialer und Freizeitaktivitäten widerspiegelt oder darin, wie unangenehm Injektionen empfunden werden, einer größeren Zufriedenheit sowie einer höheren Bereitschaft die Therapie fortzusetzen und einer geringeren Beeinträchtigung im Alltag der Betreuungspersonen verbunden ist (27). Eine Präferenz gegenüber Somatrogen zeigte sich zudem darin, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten der CP-4-006 Studie (jeweils >90 % in beiden Studienarmen) sich für die freiwillige Extensionsphase entschieden, in der Somatrogen verabreicht wurde (25).</p> <p>Mit Somatrogen steht Kindern und Jugendlichen mit GHD eine wirksame und gut verträgliche Behandlung zur Verfügung, die mit einer geringeren Belastung sowohl für Patienten als auch deren Betreuer durch die Reduktion der Applikationsfrequenz und somit potentiell mit einer höheren Therapieadhärenz verbunden ist. Die lange Halbwertszeit von Somatrogen ermöglicht nicht nur eine Verringerung der Injektionen,</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Somatrogen 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.</p> <p>In der Studie CP-4-006 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Somatrogen.</p> <p>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 ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. ≥ 11 bis ≤ 16 Jahre (Jungen), anwendbar sind.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sondern bietet zudem eine gewisse Flexibilität hinsichtlich des Zeitfensters für Injektionen: versäumte Dosen können innerhalb von 72 Stunden nachgeholt werden (28), was sich neben der geringeren Applikationsfrequenz positiv auf die Adhärenz auswirken kann.</p> <p>In dieser Stellungnahme werden die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder und Jugendliche ≥ 11 Jahre (Mädchen) bzw. ≥ 12 Jahre (Jungen), Detailfragen zur Erhebung und Auswertung der Studiendaten sowie Unterschiede bezüglich der Definition von GHD zwischen der deutschen Leitlinie und den Einschlusskriterien der Studie CP-4-006 diskutiert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 35 Zeile 27	<p>Einschlusskriterium GH Konzentration</p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„In der Studie CP-4-006 wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt, der laut pU der gängigen klinischen Praxis entspricht. 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 [5].“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>In der S2e-Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) wird zur Interpretation der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest ein Cut-off von < 8 ng/ml empfohlen. Ein Messwert soll erst ab einer Unterschreitung von 8 ng/ml als pathologisch gewertet werden (29). Dies würde bedeuten, dass in</p>	<p>Die Bestätigung der Diagnose des GHD erfolgte in der Studie CP-4-006 durch zwei verschiedene GH-Stimulationstests mit einer maximalen GH-Konzentration von ≤ 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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>die Studie CP-4-006 Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß der deutschen S2e-Leitlinie nicht die Kriterien eines GHD im Hinblick auf die höchste gemessene GH-Konzentration erfüllen. Tabelle 1 zeigt die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest der in der Studie CP-4-006 eingeschlossenen Patienten zu Baseline, aufgeteilt in Gruppen mit einer GH-Konzentration von < 8 ng/ml und ≥ 8 ng/ml.</p> <p>Tabelle 1. GH-Konzentration nach Stimulationstest</p> <table border="1" data-bbox="304 887 1167 1313"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="304 887 1167 943">Höchste gemessene GH-Konzentration</th> </tr> <tr> <th data-bbox="304 943 584 1050">Studienarm</th> <th data-bbox="584 943 779 1050">Somatrogon (n = 109)</th> <th data-bbox="779 943 974 1050">Genotropin (n = 115)</th> <th data-bbox="974 943 1167 1050">Gesamt (n = 224)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 1050 584 1182">Anteil Patienten mit < 8 ng/ml [n (%)]</td> <td data-bbox="584 1050 779 1182">88 (80,7 %)</td> <td data-bbox="779 1050 974 1182">92 (80,0 %)</td> <td data-bbox="974 1050 1167 1182">180 (80,4 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1182 584 1313">Anteil Patienten mit ≥ 8 ng/ml [n (%)]</td> <td data-bbox="584 1182 779 1313">21 (19,3 %)</td> <td data-bbox="779 1182 974 1313">23 (20,0 %)</td> <td data-bbox="974 1182 1167 1313">44 (19,6 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="304 1313 1167 1361">Quelle: Tabelle 1009.1.4001.1 in (30)</p>	Höchste gemessene GH-Konzentration				Studienarm	Somatrogon (n = 109)	Genotropin (n = 115)	Gesamt (n = 224)	Anteil Patienten mit < 8 ng/ml [n (%)]	88 (80,7 %)	92 (80,0 %)	180 (80,4 %)	Anteil Patienten mit ≥ 8 ng/ml [n (%)]	21 (19,3 %)	23 (20,0 %)	44 (19,6 %)	<p>Es bleibt daher unklar, ob alle in die Studie CP-4-006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen GHD aufweisen.</p>
Höchste gemessene GH-Konzentration																		
Studienarm	Somatrogon (n = 109)	Genotropin (n = 115)	Gesamt (n = 224)															
Anteil Patienten mit < 8 ng/ml [n (%)]	88 (80,7 %)	92 (80,0 %)	180 (80,4 %)															
Anteil Patienten mit ≥ 8 ng/ml [n (%)]	21 (19,3 %)	23 (20,0 %)	44 (19,6 %)															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 528 1167 616" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>GH: Growth hormone (Wachstumshormon); ml: Milliliter; ng: Nanogramm</p> </div> <p>Der Anteil der eingeschlossenen Patienten, die im Stimulationstest eine höchste gemessene GH-Konzentration von ≥ 8 ng/ml aufwiesen beträgt 19,3 % im Somatrogen-Arm und 20,0 % im Genotropin-Arm (19,6 % aller Studienteilnehmer) und betrifft damit weniger bzw. nicht mehr als 20 % der Studienpopulation. Die im Modul 4 präsentierten Ergebnisse der Studie können damit aus Sicht von Pfizer uneingeschränkt für die Nutzenbewertung in Betracht gezogen werden (31).</p> <p>Das wird auch unterstützt durch die Subgruppenanalysen, die im Modul 4 präsentiert wurden. Für die Subgruppe „Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest“ mit den Ausprägungen ≤ 3 ng/ml, > 3 bis ≤ 7 ng/ml, > 7 ng/ml ergibt sich keine statistisch signifikante Interaktion in einem patientenrelevanten Endpunkt. Auch wenn die Einteilung der Gruppen nicht identisch zu dem in den deutschen Leitlinien genannten 8 ng/ml ist, untermauern diese Subgruppenanalysen die Robustheit der Ergebnisse.</p> <p>Die Diagnose des GHD erfolgt anhand klinischer und auxologischer Untersuchungen, die von radiologischen und biochemischen Tests, zu der die Messung der GH-Konzentration zählt, gestützt wird (29).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesem Zuge sei zu erwähnen, dass bislang kein etablierter Standard insbesondere für die Labordiagnostik des GHD existiert. Sowohl in internationalen Leitlinien als auch der S2e-Leitlinie wird auf das Fehlen eines Goldstandards bei der Bestimmung der GH-Konzentration hingewiesen. Da die eingesetzten Stimulationstests häufig mit einer mangelhaften Reproduzierbarkeit der Testergebnisse einhergehen, ist die Beurteilung der Wachstumshormonstimulationstests erschwert (8, 9, 29, 32).</p> <p>Die Leitlinien heben hervor, dass eine zuverlässige Diagnose des GHD daher auf Basis von klinischen, auxologischen, laborchemischen und radiologischen Parametern in der Gesamtschau erfolgen soll (9, 29, 32). Dies wurde bei den Einschlusskriterien der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie berücksichtigt (25).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Trotz geringfügiger Diskrepanzen bei den verwendeten Cut-Off Werten der höchsten GH-Konzentration des Stimulationstests zwischen den Studieneinschlusskriterien der pivotalen Zulassungsstudie CP-4-006 und der deutschen Leitlinie können die Ergebnisse und Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somatrogen uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.	
Seite 34, Zeile 3	<p>Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Somatrogen</p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Somatrogen (Ngenla®) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 0,66 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion [12]. 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 [12].</i></p> <p><i>In der Studie CP-4-006 wurden 224 Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit einem diagnostizierten GHD eingeschlossen, die zuvor keine Therapie mit rekombinanten humanen Wachstumshormonen (r-hGH) erhalten hatten, eine verminderte</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit aufwiesen und deren Knochenalter (< 10 Jahre für Mädchen, < 11 Jahre für Jungen) nicht älter als das chronologische Alter (< 11 Jahre für Mädchen, < 12 Jahre für Jungen) war. Das maximale Knochenalter in beiden Behandlungsarmen betrug 11 Jahre (siehe Tabelle 10), sodass eine Aussage zu älteren Kindern und Jugendlichen, deren Knochenalter ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. > 11 bis ≤ 16 Jahre (Jungen) beträgt, nicht möglich ist.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Somatrogen bei Kindern und Jugendlichen, deren Knochenalter ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. > 11 bis ≤ 16 Jahre (Jungen) beträgt, können anhand der Langzeitdaten der OLE sowohl der Phase II-Studie CP-4-004 als auch der OLE der dem Dossier zugrundeliegenden Phase III-Studie CP-4-006 getroffen werden. In beiden OLE wurden die Kinder und Jugendlichen nach Abschluss der Hauptstudien mit Somatrogen weiterbehandelt.</p> <p>Erste Ergebnisse der OLE-Studien wurden der europäischen Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) im Rahmen der Zulassung präsentiert. Daraus wird ersichtlich, dass sich die standardisierte Körpergröße über den kompletten Verlauf</p>	<p>Somatrogen 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 Somatrogen ist auf ein Knochenalter für Mädchen von ≤ 14 Jahre und für Jungen von ≤ 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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der OLE-Studien immer weiter verbessert, also auch bei Patienten, die ein Knochenalter von ≥ 10 (Mädchen) bzw. > 11 Jahren (Jungen) überschritten haben. Die Patienten profitieren somit langfristig von der Behandlung mit Somatrogen. In der Gruppe der Patienten, die von Beginn an in den Somatrogen-Arm randomisiert wurden, verbesserte sich bspw. die mittlere Änderung der standardisierten Körpergröße von (Mittelwert [Standardabweichung]) 0,62 (0,365) nach einem Jahr zu 1,46 (0,719) nach zwei Jahren bis hin zu 3,32 (1,189) nach sieben Jahren. Aus den Auswertungen geht zudem das Alter der Patienten in beiden Studien zur letzten bekannten Studienvsiste hervor. Hierbei wird ersichtlich, dass für insgesamt 114 Patienten der OLE-Studien Daten zu einem Zeitpunkt vorliegen, an dem die Patienten älter als 11 Jahre (Mädchen) bzw. 12 Jahre (Jungen) sind. Die EMA bestätigte, dass die vorgelegten Ergebnisse der OLE-Studien die Ergebnisse der Hauptstudien bekräftigen und die Wirksamkeit von Somatrogen untermauern. Die bei der EMA eingereichten Ergebnisse sind in aggregierter Form im Anhang in Tabelle 3 bis Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Aus anderweitig publizierten Daten der OLE der Studie CP-4-004 geht zudem hervor, dass Somatrogen bis zu 5 Jahre nach Beendigung der Studie gut verträglich und wirksam ist (26, 33). Diese Ergebnisse basieren demnach unter anderem auf Kindern und Jugendlichen, die zum Zeitpunkt der Analyse der OLE-Daten bereits älter als 11 Jahre (Mädchen) bzw. 12 Jahre (Jungen) waren.</p>	<p>mit einem Knochenalter von ≥ 10 bis ≤ 14 Jahre (Mädchen) bzw. ≥ 11 bis ≤ 16 Jahre (Jungen), anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Somatrogen sind aufgrund der verfügbaren Daten für das gesamte Anwendungsgebiet möglich.</p>	
Seite 26 Zeile 20	<p>Vorerkrankungen der Studienpopulation <u>Anmerkung des G-BA:</u> <i>„Es ist unklar, warum nicht alle Studienteilnehmenden zu Baseline eine endokrine Erkrankung sowie einen Wachstumshormonmangel aufwiesen.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u> Aus Tabelle 10 der Dossierbewertung geht hervor, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen, die vor Studienbeginn eine diagnostizierte endokrine Erkrankung hatten, 92,7 % im Somatrogen-Arm und 89,6% im Genotropin-Arm betrug (34). Vor Studienbeginn lag GHD bei 87,2 % im Somatrogen-Arm und bei 88,7 % im Genotropin-Arm vor (34). Aufgrund der zugrundeliegenden Indikation könnte man jeweils einen Wert von 100 % erwarten, jedoch ist zu berücksichtigen, dass</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Werte aus Tabelle 10 die <u>Vorerkrankungen</u> der Patienten vor Studienbeginn wiedergeben.</p> <p>Da für alle Patienten zu Baseline der Studie ein GH-Wert und ein Wert für die Körpergröße vorhanden sind, die im Einklang mit einer GHD-Diagnose stehen, ist davon auszugehen, dass bei einigen Kindern und Jugendlichen erst bei Studieneinschluss ein GHD offiziell durch zwei GH-Stimulationstests gemäß den Einschlusskriterien der Studie CP-4-006 diagnostiziert wurde. Alle Patienten in der Studie hatten demnach bei Studieneinschluss einen bestätigten GHD.</p>	<p>Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten entweder einen isolierten Wachstumshormonmangel (GHD) oder einen GHD als Teil eines multiplen Hypophysenhormon-Mangels aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>Die Bestätigung der Diagnose des GHD erfolgte in der Studie CP-4-006 durch zwei verschiedene GH-Stimulationstests mit einer maximalen GH-Konzentration von ≤ 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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, Zeile 11	<p>Datenauswertung Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)</p> <p><u>Anmerkungen des G-BA:</u></p> <p><i>„Es liegen nur gepoolte Responderanalysen für die selbstberichteten Angaben der Kinder ≥ 7 Jahre und die elternberichteten Angaben für die Kinder < 7 Jahre im QoLISSY vor.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Im Modul 4 wurden die beiden Fragebogenversionen der Kinder ≥ 7 Jahre sowie die elternberichteten Angaben für Kinder < 7 Jahre als gepoolte Responderanalysen präsentiert. Als Reponderschwelle wurde dabei die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geforderte Schwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet, die durch die Festlegung in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (31) als auch durch die Spezifizierung in der Modulvorlage des G-BA als a priori definiert angesehen wird.</p> <p>Die deskriptiven Daten getrennt nach verwendeter Fragebogenversion sind im Modul 5 des Nutzendossiers sowie in Tabelle 5 im Anhang hinterlegt und bestätigen, dass kein Unterschied zwischen den beiden Versionen bei den Ergebnissen vorliegt. Das wird auch von den Subgruppenanalysen des QoLISSY</p>	<p><i>Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire (QoLISSY)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt: für die Subgruppe „Alter“ (< 7 Jahre und 0 Tage vs. ≥ 7 Jahre und 0 Tage) liegt für keine QoLISSY-Dimension eine Effektmodifikation vor. Dabei deckt sich der Trennpunkt der Subgruppenanalyse (7 Jahre und 0 Tage) mit der in der Studie CP-4-006 verwendeten Altersgrenze bezüglich der verwendeten Fragebogen-Version. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass auch zwischen den beiden Fragebogen-Versionen kein Unterschied vorliegt. Dies entspricht Angaben aus der Literatur, aus denen eine gute Übereinstimmung von eltern- und kinderberichteten Angaben hervorgeht (35, 36).</p>	<p>transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen.</p> <p>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.</p> <p>Für den QoLISSY konnte in der Studie CP-4-006 für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p>
Tabelle 13 Fußnote 6	<p>Imputationsregeln QoLISSY</p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Es ist unklar, ob Personen, für die Werte fehlten (N = 5 im Somatrogon-Arm, N = 4 im Genotropin-Arm) als Responder oder Non-Responder in die Analyse eingegangen sind. Bei einer Imputation als Non-Responder wäre jedoch nicht von einer abweichenden Gesamtaussage der Analyse auszugehen.“</i></p>	

<p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die fehlenden Werte des QoLISSY wurden wie in Modul 4 beschrieben mit einer multiplen Imputation (Annahme: <i>Missing at Random, Fully Conditional Specification</i>-Option) imputiert. Hierbei werden zunächst 100 Kopien des Datensatzes erzeugt. In jedem einzelnen Datensatz werden dann die fehlenden Werte durch das Imputationsmodell geschätzt und imputiert, wobei sich die imputierten Werte aufgrund der zufälligen Variation jeweils leicht unterscheiden. Die imputierten Datensätze werden dann jeweils ausgewertet und zuletzt werden die Ergebnisse der einzelnen imputierten Datensätze zu einem Gesamtergebnis zusammengeführt. Aufgrund dessen kann ein Patient mit fehlenden Werten je nach Imputation in der jeweiligen Kopie des Datensatzes sowohl als Responder als auch als Non-Responder in die Analyse eingehen.</p> <p>An den Anteilswerten für das Gesamtergebnis lässt sich erkennen, wie groß insgesamt der Anteil an Respondern bzw. Non-Respondern in jedem Studienarm ist.</p> <p>Es kann festgehalten werden, dass der Anteil der Responder bzw. Nicht-Responder durch den Imputationsvorgang nur minimal beeinflusst wird und die Auswirkungen auf die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse nur marginal sind. Die Anteile der Responder und Nicht-Responder der beobachteten und imputierten Werte für den QoLISSY Gesamtscore sowie für die drei Dimensionen unterscheiden sich maximal um 0,8 % und sind in Tabelle 6 bis Tabelle 9 im Anhang am Ende des Dokuments hinterlegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	---

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergänzende Informationen zur Studie CP-4-006</p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Aus den Tabellen 9 und 10 der Dossierbewertung des G-BA geht hervor, dass bei einzelnen Punkten der Studiencharakterisierung weitere Angaben für die Studie CP-4-006 wünschenswert sind (34). Dies betrifft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Anzahl der Dosisunterbrechungen und –erhöhungen pro Studienarm, sowie- die Krankheitsdauer in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum). <p>A.</p> <p>Darüber hinaus werden an manchen Stellen der Dossierbewertung Anmerkungen gemacht, dass vereinzelt weitere Informationen benötigt werden. Das betrifft:</p> <ul style="list-style-type: none">- die Rücklaufquote des QoLISSY für Länder, für die validierte Übersetzungen vorliegen, sowie- das stratifizierte Relative Risiko (RR) für das UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“.	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>Für diese Charakteristika werden im Folgenden die Angaben der Studie CP-4-006 präsentiert.</p> <p>Tabelle 2. Charakterisierung der Studienpopulation CP-4-006</p> <table border="1" data-bbox="291 727 1171 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 727 586 842">Studie CP-4-006</th> <th data-bbox="586 727 880 842">Somatrogon n (%)</th> <th data-bbox="880 727 1171 842">Genotropin n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 842 586 986">Dosisanpassungen Unterbrechung Erhöhung</td> <td data-bbox="586 842 880 986">3 (2,8) 0 (-)</td> <td data-bbox="880 842 1171 986">2 (1,7) 0 (-)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 986 586 1214">Patienten im Full Analysis Set aus Ländern mit validiertem QoLISSY- Fragebogen¹</td> <td data-bbox="586 986 880 1214">54 (49,5)</td> <td data-bbox="880 986 1171 1214">64 (55,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1214 1171 1337">Quellen: Tab. 1009.1.4001.3, 1009.1.4001.4 in (30) ¹ USA, Australien, Neuseeland, Belarus, Russland, Ukraine, Großbritannien, Spanien</p>		Studie CP-4-006	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Dosisanpassungen Unterbrechung Erhöhung	3 (2,8) 0 (-)	2 (1,7) 0 (-)	Patienten im Full Analysis Set aus Ländern mit validiertem QoLISSY- Fragebogen ¹	54 (49,5)	64 (55,7)	
Studie CP-4-006	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)									
Dosisanpassungen Unterbrechung Erhöhung	3 (2,8) 0 (-)	2 (1,7) 0 (-)									
Patienten im Full Analysis Set aus Ländern mit validiertem QoLISSY- Fragebogen ¹	54 (49,5)	64 (55,7)									

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beim Wachstumshormonmangel handelt es meist um eine idiopathische Erkrankung, das heißt die Ursache ist für die behandelnden Ärzte nicht nachvollziehbar. Folglich kann die Krankheitsdauer vor Einschluss in die Studie CP-4-006 nicht genau bestimmt werden. Die Dauer der Erkrankung an sich hat keine klinische Relevanz. Auch für die Therapieentscheidung ergeben sich insbesondere im präpubertären Alter keine Implikationen auf Basis der Krankheitsdauer, da bei nachgewiesenem GHD in jedem Fall möglichst zügig nach Diagnosestellung eine Substitution mit Wachstumshormon erfolgen soll (7)^[Obj.].</p> <p>Aus der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Ländern, in denen eine validierte Version des QoLISSY vorliegt, geht hervor, dass 1 Patienten mehr in den entsprechenden Ländern rekrutiert wurden als in Modul 4 im PRO-Analysis-Set präsentiert wurden. Die Diskrepanz in der Patientenzahl erklärt sich aus 1 Patient im Genotropin-Arm, bei dem ersichtlich war, dass die falsche Fragebogen-Version ausgefüllt wurde und der deshalb von sämtlichen Analysen zum QoLISSY ausgeschlossen wurde. Für diesen Patienten lag darüber hinaus nur ein Wert zu Baseline vor, da der Patient nach 3 Monaten aus der Studie ausgeschieden ist. Entsprechend stellt die Anzahl an Patienten, die in Modul 4 bei den Rücklaufquoten des QoLISSY präsentiert wird (n=54 im Somatrogen-Arm und n=63 im Genotropin-Arm) die Anzahl an</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten dar, für die eine validierte Übersetzung des QoLISSY existiert.</p> <p>Bezüglich des stratifizierten RR für das UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“ konvergierte das zugrundeliegende statistische Modell (Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur) nicht, weshalb kein stratifizierter Schätzer berichtet werden konnte.</p>	
Seite 24, Zeile 13 und Seite 36, Zeile 10	<p>Fehlende Werte und Imputation beim Endpunkt „Veränderung der Körpergröße (z-Score)“</p> <p><u>Anmerkungen des G-BA:</u></p> <p><i>„Laut SAP sollten fehlende Werte des Endpunkts „Körpergröße (z-Score)“ über multiple Imputationen ersetzt werden, unter der Annahme, dass die Werte nicht zufällig fehlen (Missing Not At Random (MNAR)). Post hoc wurden fehlende Werte im QoLISSY mittels „Missing At Random“ (MAR)-Annahme imputiert.“</i></p> <p><i>„Die Veränderung der Körpergröße wurde als z-Score ermittelt. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Es bestehen jedoch Unklarheiten, ob fehlende Werte wie a priori im SAP festgelegt mittels MNAR-Annahme imputiert wurden oder wie in Modul 4 des Nutzendossiers beschrieben eine MAR-Annahme verwendet wurde.“</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Die fehlenden Werte des Endpunktes „Körpergröße (z-Score)“ wurden wie im Modul 4 beschrieben mit der <i>Missing At Random</i> (MAR)-Annahme imputiert.</p> <p>Im Studienprotokoll wird spezifiziert, dass generell eine Imputation mit der MAR-Annahme durchgeführt werden soll („<i>primary method of imputation will be with multiple imputation assuming missing at random</i>“) (37). Im statistischen Analyse-Plan (SAP) wird explizit darauf eingegangen, dass für die ANCOVA-Analyse des primären Endpunktes eine multiple Imputation mit der MNAR-Annahme durchgeführt werden soll (38). Darüber hinaus ist im SAP davon die Rede, dass auch sekundäre Endpunkte mit der MNAR-Annahme imputiert werden sollen, hiermit ist jedoch lediglich der erste sekundäre Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit nach 6 Monaten“ gemeint. Für sämtliche anderen Endpunkte wurde die MAR-Annahme getroffen, was dem Vorgehen sowohl im Dossier als auch im Studienbericht entspricht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Körpergröße (z-Score)</i></p> <p>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.</p> <p>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 (± 0) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde eine Stichprobe</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Anhang

Tabelle 3. Patienten über 11 Jahren (Mädchen) bzw. 12 Jahren (Jungen) mit letzter Visite in den OLE-Studien von CP-4-004 und CP-4-006 (bis 21.12.2020)

	Studie	
	CP-4-004	CP-4-006
N (% von allen Patienten mit letzter Visite in der OLE)	32 (66,7)	82 (38,5)
Median (Min, Max)	13,71 (11,54; 18,41)	13,125 (11,15; 15,33)
N: Anzahl der Patienten in der Population; Max: Maximum; Min: Minimum		

Tabelle 4. Änderung der Körpergröße während der Open-Label Extension Studien

Visite	Endpunkt	Statistik	Ursprünglich zu Somatrogen randomisiert	Ursprünglich zu Genotropin randomisiert, dann Wechsel zu Somatrogen
Baseline	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	151 (42, 109)	118 (10, 108)
		Mittelwert (SD)	-3,21 (1,314)	-2,93 (1,398)
		Median (Min; Max)	-3 (-7,5; -1,1)	-2,66 (-10; -0,5)
Hauptstudie, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	150 (42, 108)	118 (10, 108)
		Mittelwert (SD)	-2,59 (1,176)	-2,02 (1,171)
		Median (Min; Max)	-2,39 (-7; -0,4)	-1,77 (-7,4; 0,4)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	150 (42, 108)	118 (10, 108)
		Mittelwert (SD)	0,62 (0,365)	0,91 (0,551)
		Median (Min; Max)	0,53 (-0,2; 2,4)	0,77 (0; 2,6)
OLE, Jahr 1, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	119 (36, 83)	84 (10, 74)
		Mittelwert (SD)	-1,56 (0,848)	-1,33 (0,834)
		Median (Min; Max)	-1,48 (-4,5; 0,8)	-1,31 (-4,5; 0,4)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	119 (36, 83)	84 (10, 74)

		Mittelwert (SD)	1,46 (0,719)	1,41 (0,711)
		Median (Min; Max)	1,25 (0,2; 3,6)	1,27 (0,4; 3,2)
OLE, Jahr 2, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	47 (35, 12)	19 (8, 11)
		Mittelwert (SD)	-1,45 (0,897)	-1,14 (0,98)
		Median (Min; Max)	-1,39 (-3,8; 1)	-1,16 (-4,1; 0,5)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	47 (35, 12)	19 (8, 11)
		Mittelwert (SD)	2 (0,934)	1,79 (0,778)
		Median (Min; Max)	1,75 (0,8; 4,5)	1,47 (0,5; 3,8)
OLE, Jahr 3, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	30 (30, 0)	8 (8, 0)
		Mittelwert (SD)	-1,29 (0,838)	-1,17 (1,274)
		Median (Min; Max)	-1,22 (-3,2; 0,3)	-0,85 (-3,9; 0,1)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	30 (30, 0)	8 (8, 0)
		Mittelwert (SD)	2,66 (1,071)	2,69 (1,11)
		Median (Min; Max)	2,71 (0,7; 4,8)	2,55 (1,4; 4,6)
OLE, Jahr 5, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	28 (28, 0)	7 (7, 0)
		Mittelwert (SD)	-0,79 (0,849)	-0,3 (0,924)
		Median (Min; Max)	-0,68 (-2,9; 1,5)	-0,14 (-1,7; 0,8)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	28 (28, 0)	7 (7, 0)
		Mittelwert (SD)	3,1 (1,155)	3,15 (1,377)
		Median (Min; Max)	2,94 (1,1; 5,3)	2,74 (1,7; 5,2)
OLE, Jahr 6, Monat 12	HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	24 (24, 0)	6 (6, 0)
		Mittelwert (SD)	-0,54 (0,865)	0,02 (1,177)
		Median (Min; Max)	-0,47 (-2,5; 1,5)	0,28 (-2,2; 1,3)
	Veränderung des HT-SDS	n (CP-4-004, CP-4-006)	24 (24, 0)	6 (6, 0)
		Mittelwert (SD)	3,32 (1,189)	3,51 (1,547)
		Median (Min; Max)	3,06 (1,4; 5,3)	3,45 (1,3; 5,4)
HT: Körpergröße (Height); OLE: Open-Label Extension Studie; SD: Standardabweichung; SDS: Standard-Deviation Score				

Tabelle 5. Beobachtete Werte des QoLISSY, stratifiziert nach Fragebogenversion

QoLISSY Dimension	QoLISSY Elternversion		QoLISSY Kinderversion	
	Somatrogon	Genotropin	Somatrogon	Genotropin
Kerngesamtskala				
Baseline				
N	19	28	35	35
Mittelwert (SD)	61,82 (20,91)	54,58 (21,40)	61,48 (20,67)	60,96 (18,62)
Median	64,93	56,42	63,89	61,81
Min; Max	0,00; 89,24	11,81; 88,19	12,15; 93,40	13,54; 93,75
Nach 12 Monaten				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	69,49 (22,45)	63,80 (22,45)	74,69 (14,34)	69,03 (19,70)
Median	74,31	66,84	76,91	75,35
Min; Max	12,15; 98,96	11,11; 90,97	31,94; 100,00	13,54; 96,53
Änderung zu Baseline				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	8,48 (14,42)	8,51 (15,44)	13,00 (19,94)	7,84 (14,47)
Median	10,42	7,64	9,90	7,99
Min; Max	-15,63; 40,97	-19,79; 39,58	-31,94; 74,31	-23,26; 47,92
Physische Dimension				
Baseline				
N	19	28	35	35
Mittelwert (SD)	57,02 (23,03)	50,45 (22,09)	60,95 (20,46)	59,52 (20,72)
Median	54,17	54,17	66,67	66,67
Min; Max	0,00; 95,83	4,17; 87,50	4,17; 91,67	12,50; 91,67
Nach 12 Monaten				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	66,18 (23,24)	61,70 (21,54)	75,00 (17,00)	68,56 (22,37)
Median	66,67	60,42	75,00	75,00
Min; Max	8,33; 100,00	8,33; 91,67	33,33; 100,00	25,00; 95,83
Änderung zu Baseline				
N	17	26	32	33

Mittelwert (SD)	9,80 (19,37)	11,22 (15,45)	14,45 (20,36)	8,71 (20,32)
Median	12,50	8,33	12,50	12,50
Min; Max	-37,50; 41,67	-16,67; 37,50	-33,33; 66,67	-41,67; 50,00
Soziale Dimension				
Baseline				
N	19	28	35	35
Mittelwert (SD)	63,65 (20,86)	54,80 (21,89)	61,25 (23,05)	62,05 (20,33)
Median	65,63	56,25	62,50	62,50
Min; Max	0,00; 87,50	3,13; 90,63	9,38; 96,88	12,50; 96,88
Nach 12 Monaten				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	70,77 (22,96)	65,14 (23,84)	74,41 (16,86)	67,14 (23,40)
Median	75,00	65,63	78,13	71,88
Min; Max	18,75; 96,88	15,63; 96,88	37,50; 100,00	12,50; 93,75
Änderung zu Baseline				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	7,90 (17,89)	9,13 (19,96)	12,79 (23,63)	4,73 (17,54)
Median	9,38	7,81	12,50	3,13
Min; Max	-28,13; 40,63	-21,88; 46,88	-34,38; 71,88	-25,00; 46,88
Emotionale Dimension				
Baseline				
N	19	28	35	35
Mittelwert (SD)	64,80 (24,29)	54,48 (26,34)	62,23 (24,85)	61,31 (22,74)
Median	65,63	56,25	65,63	62,50
Min; Max	0,00; 96,88	0,00; 100,00	3,13; 100,00	3,13; 100,00
Nach 12 Monaten				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	71,51 (24,15)	64,54 (25,11)	74,65 (16,90)	71,40 (19,89)
Median	75,00	70,31	75,00	75,00
Min; Max	6,25; 100,00	9,38; 93,75	21,88; 100,00	3,13; 100,00
Änderung zu Baseline				
N	17	26	32	33
Mittelwert (SD)	7,72 (15,23)	5,17 (19,66)	11,76 (23,26)	10,06 (15,70)

Median	9,38	6,25	9,38	6,25
Min; Max	-21,88; 40,63	-28,13; 40,63	-28,13; 84,38	-15,63; 50,00
Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth; SD: Standardabweichung				

Tabelle 6. Imputationsergebnisse für die Responderanalyse gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, Core Questionnaire – PRO Analysis Set, FCS-Option

Daten	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Beobachtete Werte			
Anzahl Patienten unter Risiko	49 (100,0%)	59 (100,0%)	108 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	17 (34,7%)	14 (23,7%)	31 (28,7%)
Patienten ohne Ereignis	32 (65,3%)	45 (76,3%)	77 (71,3%)
Imputierte Daten (100-fache multiple Imputation)			
Anzahl Patienten unter Risiko	5.400 (100,0%)	6.300 (100,0%)	11.700 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	1.877 (34,8%)	1.545 (24,5%)	3.422 (29,2%)
Patienten ohne Ereignis	3.523 (65,2%)	4.755 (75,5%)	8.278 (70,8%)

Tabelle 7. Imputationsergebnisse für die Responderanalyse gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, soziale Dimension – PRO Analysis Set, FCS-Option

Daten	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Beobachtete Werte			
Anzahl Patienten unter Risiko	49 (100,0%)	59 (100,0%)	108 (100,0%)

Patienten mit Ereignis	21 (42,9%)	20 (33,9%)	41 (38,0%)
Patienten ohne Ereignis	28 (57,1%)	39 (66,1%)	67 (62,0%)
Imputierte Daten (100-fache multiple Imputation)			
Anzahl Patienten unter Risiko	5.400 (100,0%)	6.300 (100,0%)	11.700 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	2.296 (42,5%)	2.161 (34,3%)	4.457 (38,1%)
Patienten ohne Ereignis	3.104 (57,5%)	4.139 (65,7%)	7.243 (61,9%)

Tabelle 8. Imputationsergebnisse für die Responderanalyse gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, emotionale Dimension – PRO Analysis Set, FCS-Option

Daten	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Beobachtete Werte			
Anzahl Patienten unter Risiko	49 (100,0%)	59 (100,0%)	108 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	17 (34,7%)	18 (30,5%)	35 (32,4%)
Patienten ohne Ereignis	32 (65,3%)	41 (69,5%)	73 (67,6%)
Imputierte Daten (100-fache multiple Imputation)			
Anzahl Patienten unter Risiko	5.400 (100,0%)	6.300 (100,0%)	11.700 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	1.870 (34,6%)	1.947 (30,9%)	3.817 (32,6%)
Patienten ohne Ereignis	3.530 (65,4%)	4.353 (69,1%)	7.883 (67,4%)

Tabelle 9. Imputationsergebnisse für die Responderanalyse gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, physische Dimension – PRO Analysis Set, FCS-Option

Daten	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Beobachtete Werte			
Anzahl Patienten unter Risiko	49 (100,0%)	59 (100,0%)	108 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	22 (44,9%)	25 (42,4%)	47 (43,5%)
Patienten ohne Ereignis	27 (55,1%)	34 (57,6%)	61 (56,5%)
Imputierte Daten (100-fache multiple Imputation)			
Anzahl Patienten unter Risiko	5.400 (100,0%)	6.300 (100,0%)	11.700 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	2.395 (44,4%)	2.654 (42,1%)	5.049 (43,2%)
Patienten ohne Ereignis	3.005 (55,6%)	3.646 (57,9%)	6.651 (56,8%)

Literaturverzeichnis

1. Binder G, Wölfle J. Störungen des Wachstums: In: Hiort O.; Danne, T.; Wabitsch M. (Hrsg): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 2. Auflage 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. (Springer Reference Medizin). Abrufbar unter: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/cen.12464?download=true>.
2. Hauffa BP. Normales Wachstum und Wachstumsstörungen: 18 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2008.
3. Stawerska R, Smyczyńska J, Hilczer M, Lewiński A. Relationship between IGF-I Concentration and Metabolic Profile in Children with Growth Hormone Deficiency: The Influence of Children's Nutritional State as well as the Ghrelin, Leptin, Adiponectin, and Resistin Serum Concentrations. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:5713249.
4. Leonibus C de, Marco S de, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children: Predictive Markers of Cardiovascular Disease. *Horm Res Paediatr* 2016; 85(6):363–71.
5. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 2017; 26(7):1673–86.
6. Aryayev M, Senkivska L, Lowe JB. Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children With Growth Hormone Deficiency. *Frontiers in Pediatrics* 2021; 9:707648.
7. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED). S1-Leitlinie – Kleinwuchs; 2016 [Abgerufen am: 23.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004l_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf.
8. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143(4):415–21.
9. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):3990–3.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in the treatment of growth failure in children; 2010 [Abgerufen am: 23.03.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/resources/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-pdf-82598502860485>.
11. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Casanueva FF et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):C1-8.
12. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One* 2011; 6(1):e16223.
13. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther* 2008; 30(2):307–16.

14. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(4):189–96.
15. Farfel A, Shalitin S, Morag N, Meyerovitch J. Long-term adherence to growth hormone therapy in a large health maintenance organization cohort. *Growth Horm IGF Res* 2019; 44:1–5.
16. Loftus J, Chen Y, Alvir JMJ, Chi L, Dasgupta S, Gupta A et al. Suboptimal adherence to daily growth hormone in a US real-world study: an unmet need in the treatment of pediatric growth hormone deficiency. *Curr Med Res Opin* 2021:1–10.
17. Hughes IP, Choong C, Rath S, Atkinson H, Cotterill A, Cutfield W et al. Early cessation and non-response are important and possibly related problems in growth hormone therapy: An OZGROW analysis. *Growth Horm IGF Res* 2016; 29:63–70.
18. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract* 2008; 14(2):143–54.
19. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLoS One* 2018; 13(10):e0206009.
20. Marini MG, Chesi P, Mazzanti L, Guazzarotti L, Toni TD, Salerno MC et al. Stories of experiences of care for growth hormone deficiency: the CRESCERE project. *Future Sci OA* 2016; 2(1):FSO82.
21. Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract* 2014; 20(1):46–51.
22. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord* 2011; 11:4.
23. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence* 2020; 14:781–93.
24. Tanaka T, Sato T, Yuasa Mhwm A, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. *Pediatrics International* 2021; 2021(63):1185–91.
25. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(7):e2717-e2728.
26. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Mauras N et al. Results From an Open-Label Extension of the Phase 2 Dose-Finding Study of Once Weekly Somatrogen vs Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (GHD); 2021.
27. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A et al. Perception of Treatment Burden With Once Weekly Somatrogen vs Once Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (GHD): Results From a Randomized Phase 3 Study. *Journal of the Endocrine Society* 2021; 5(Supplement_1):A680-A681.
28. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Somatrogen: Stand der Information: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 17.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.

29. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED). S2e-Leitlinie - Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter; 2022 [Abgerufen am: 06.07.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002l_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf.
30. Pfizer Pharma GmbH. Zusatzanalysen CP-4-006; 2022 [Data on file].
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1; 2022 [Abgerufen am: 28.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
32. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(6):361–97.
33. Zelinska N, Skorodok J, Malievskiy O, Iotova V, Rosenfeld RG, Zadik Z et al. Long-Term Safety of a Once-Weekly S0matrogon (hGH-CTP): 4-Year Results of a Phase 2 Extension Study in Children with Growth Hormone Deficiency; 2019.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Somatrogon [Abgerufen am: 04.07.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogon_D-800.pdf.
35. Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Dörr H-G, Quitmann J. Psychometric properties of the quality of life in short statured youth (QoLISSY) questionnaire within the course of growth hormone treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1):49.
36. Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001; 10(4):347–57.
37. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Study Protocol: CP-4-006; 2018 [Data on file].
38. Pfizer Europe MA EEIG. Statistical Analysis Plan: Protocol CP-4-006, Version 4.0; 2019 [Data on file].

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	18.07.2022
Stellungnahme zu	Somatrogon/Ngenla®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Denise Kuckelsberg Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2022 eine Nutzenbewertung zu Somatrogen (Ngenla®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht (1).</p> <p>Somatrogen ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p>Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon.</p> <p>Somatrogen (Ngenla®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der G-BA die Zulassungsstudie CP-004-06 (C0311009) heran.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umfassende Information aller Teilnehmenden vor der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG bzw., im Fall von Orphan Drugs, zu Nutzenbewertungen des G-BA zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen der mündlichen Anhörung im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Somatrogen. Datum der Veröffentlichung: 01.07.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf. (letzter Zugriff am 18.07.2022).

5.3 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Somatrogon / Ngenla®
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2022 wurde die G-BA Nutzenbewertung von Somatrogen auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Somatrogen ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon.¹ Die Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CP-4-006. Bei der Studie CP-4-006 handelt es sich um eine randomisiert, kontrollierte Phase-III Studie welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Somatrogen gegenüber Genotropin bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumsstörungen vergleicht.²</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</p> <p>Der G-BA berücksichtigt den Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht und begründet dies mit einer fehlenden Patientenrelevanz. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße sei in der Studie CP-4-006 durch altersadjustierte Angaben der Körpergröße erfasst und die Wachstumsgeschwindigkeit biete darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse.²</p> <p>Dem ist entgegenzusetzen, dass es sich bei der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit um einen bedeutungsvollen Parameter handelt, welcher für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter herangezogen wird.³ Ebenfalls wird die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit herangezogen, um ein Therapieende in dieser Indikation abzusehen.^{1,4} Während die absolute Veränderung der Körperhöhe langfristige Effekte auf das Wachstum ersichtlich machen, stellt die Wachstumsgeschwindigkeit für die Patienten einen sensiblen Parameter dar, der den Effekt ihrer Therapie erlebbar macht und somit den Patienten darin unterstützen kann, die Compliance zu stärken und mit der Therapie fortzufahren.⁵</p>	<p><i>Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>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.</p> <p>In der Studie CP-4-006 zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Demnach handelt es sich beim Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.	

Literaturverzeichnis

1. PFIZER PHARMA GmbH. Ngenla[®] 24 mg / 60 mg Injektionslösung im Fertigpen (März 2022). www.fachinfo.de.
2. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Somatrogen*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf (2022).
3. AWMF. S2e-Leitlinie: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter Ziel (Registernummer 174 - 002). (2022).
4. Merck Healthcare Germany GmbH. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung (Februar 2022). www.fachinfo.de.
5. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Vosoritid (D-737)*. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-745/2022-02-07_Wortprotokoll_Vosoritid-D-737.pdf (2022).

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Somatrogon (Ngenla)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Somatrogon (Ngenla) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Somatrogon ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormonen. In der Gesamtschau sieht die G-BA-Geschäftsstelle auf Basis der zulassungsbegründeten Phase-III-Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und verweist auf die Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss des Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung</p>	<p><i>Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>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.</p> <p>In der Studie CP-4-006 zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbezüglichen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Somatrogen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2022

von 15.50 Uhr bis 16.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG:**

Frau Schmitter

Frau Kauffmann

Frau Dr. Bosold

Herr Dr. Lüke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Huraskin

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Herr Baser

Frau Giesl

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:50 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Anhörungsmontag. Nun geht es um Somatrogen zur Behandlung von Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren. Wir haben als Basis für die heutige Anhörung in diesem Orphan-Verfahren gelegentlich der Markteinführung die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Juli 2022. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, die weiteren pharmazeutischen Unternehmen Merck und Novo Nordisk Pharma GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert werden muss. Für Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe sind zugeschaltet Frau Schmitter, Frau Kauffmann, Frau Dr. Bosold und Herr Dr. Lüke, für Novo Nordisk Herr Dr. Huraskin und Frau Dr. Kuckelsberg, für Merck Herr Baser und Frau Giesl sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, einzuführen, die wesentlichen Punkte zu adressieren. Dann würden wir in die Frage-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Schmitter, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Sarah Schmitter. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Ich will Ihnen die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Somatrogen in der Indikation Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormonsekretion vorstellen. Anschließend wird Herr Dr. Lüke die Bedeutung von Somatrogen für die Kinder und Jugendlichen darstellen. Wenn Sie einverstanden sind, stellen nun meine Kolleginnen und mein Kollege sich selbst kurz vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das mögen sie tun.

Frau Kauffmann (Pfizer): Vielen Dank. – Mein Name ist Stephanie Kauffmann. Ich arbeite bei Pfizer im Team von Frau Schmitter in der Nutzenbewertung und bin für Somatrogen insbesondere für die statistischen Auswertungen im Dossier zuständig. – Damit gebe ich weiter an meine Kollegin Frau Dr. Sandra Bosold.

Frau Dr. Bosold (Pfizer): Ich arbeite im Medical-Affairs-Team bei Pfizer für den Bereich des Wachstumshormonmangels und bin damit für Somatrogen zuständig. Ich habe das Dossier von medizinisch-wissenschaftlicher Seite aus unterstützt. – Ich gebe weiter an Herrn Dr. Lüke.

Herr Dr. Lüke (Pfizer): Schönen guten Tag von meiner Seite! Tobias Lüke; ich bin der Senior Medical Director für die seltenen Erkrankungen bei Pfizer in Deutschland und daher für das gesamte Portfolio der seltenen Erkrankungen zuständig. – Ich gebe zurück an Frau Schmitter.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Somatrogen ist seit Februar als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens als sogenanntes Orphan Drug zugelassen. Obwohl es sich bei Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormonsekretion um eine seltene Erkrankung bei Kindern handelt, basiert die Nutzenbewertung auf einer randomisierten Studie mit 224 Kindern. Als lang wirksames Wachstumshormon muss Somatrogen nur einmal pro Woche gegeben werden. Dieser Vorteil für Kinder, Eltern und Betreuungspersonen im Vergleich zum täglichen Spritzen findet im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nur sehr eingeschränkt Berücksichtigung. In Ergänzung zur pivotalen Studie wurde im Rahmen einer randomisierten Crossover-Studie die Wahrnehmung der Belastung einer täglichen im Vergleich zur

wöchentlichen Gabe untersucht. In dieser Studie erhielt eine Gruppe zuerst 12 Wochen lang täglich Genotropin und anschließend 12 Wochen einmal pro Woche Somatrogen. Die andere Gruppe erhielt erst Somatrogen und dann Genotropin. Die Ergebnisse zeigen, dass über 90 Prozent der Kinder, Eltern und Betreuungspersonen die wöchentliche Somatrogen-Gabe bevorzugen. Die täglichen und sozialen Aktivitäten sowie die Freizeitgestaltung werden durch die Injektion einmal pro Woche signifikant weniger beeinträchtigt. Dies traf für die Kinder selbst wie auch für die Eltern und Betreuungspersonen zu.

In der pivotalen Studie wurde das Studienziel der Nichtunterlegenheit von Somatrogen im Vergleich zu Genotropin erreicht. Somatrogen ist also genauso wirksam und verträglich wie Genotropin und bietet darüber hinaus den Vorteil, dass nur einmal pro Woche eine Injektion notwendig ist. Dieser Aspekt sollte bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Auf die Erkrankung selbst sowie die Bedeutung einer wöchentlichen Gabe von Somatrogen für die Kinder, Eltern und Betreuungspersonen wird nun mein Kollege Herr Dr. Lüke eingehen.

Herr Dr. Lüke (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wachstumshormonmangel liegt bei den betroffenen Kindern oft bereits von Geburt an vor und führt schon bei jungen Kindern zu Wachstumsdefiziten. Grundlage der Erkrankung ist eine unzureichende Sekretion oder Ausschüttung des Wachstumshormons. Das Wachstumshormon hat zahlreiche Effekte auf den Stoffwechsel im gesamten Körper. Vor allem bei Kindern ist es verantwortlich für das Längenwachstum der Knochen. In Deutschland sind circa 6.000 Kinder von einem Wachstumshormonmangel betroffen. Es handelt sich damit, wie bereits erwähnt, per Definition um eine seltene Erkrankung.

Seit Mitte der 80er-Jahre wird der Wachstumshormonmangel vorwiegend mit rekombinant hergestellten Wachstumshormonen behandelt, eine Therapie, die täglich – abends – per Injektion gegeben werden muss. Diese tägliche Injektion ist aber eine tägliche Herausforderung für die Kinder, die Eltern, die Betreuungspersonen. Es ist eine tägliche Herausforderung über viele Jahre. Denn Kinder werden häufig über mehr als sieben Jahre behandelt, um das Wachstumsziel zu erreichen. Es konnte in den letzten Jahren in verschiedenen Indikationsbereichen festgestellt werden, dass bei chronischen oder langfristigen Therapien die Adhärenz, also die Therapietreue, im Laufe der Zeit abnimmt. Konkret liegen Daten aus einer internationalen, nicht interventionellen Studie zur Abnahme der Adhärenz über den Verlauf der Wachstumstherapie vor. Auch bei anfänglich guter Adhärenz nimmt diese im Laufe der Zeit ab. Nach fünf Jahren Wachstumshormontherapie ist die Therapietreue bei zwei von drei Patienten nicht mehr ausreichend. Ebenso liegen klinische Daten vor, die zeigen, dass suboptimale Adhärenz der Wachstumshormontherapie direkt mit schlechtem Wachstum korreliert.

Des Weiteren wurden Faktoren für die Abnahme der Adhärenz untersucht. Die täglichen Injektionen wurden als einer der Gründe dabei identifiziert. Besonders im Bereich der Langzeit-parenteralen Applikation von Arzneimitteln zeigen verschiedene pharmazeutische Unternehmen schon seit vielen Jahren Bemühungen, länger wirksame Präparate mit weniger häufigen Injektionen zu entwickeln, um damit die Therapielast zu reduzieren, wie wir es zum Beispiel im Bereich der Hämophilie schon gesehen haben. Somatrogen ist das erste in Deutschland verfügbare, lang wirksame Wachstumshormonpräparat, das durch eine innovative Technologie eine deutlich längere Halbwertszeit aufweist als natives Wachstumshormon.

In den ausführlichen klinischen Studienprogrammen konnte gezeigt werden, dass Somatrogen eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit mit täglich injiziertem Wachstumshormon zeigt, und das bei nur einmal wöchentlicher Gabe. Es gibt also eine deutlich geringere Invasivität. In dieser empfindlichen Patientenpopulation, der Kinder, bedeutet die geringere Invasivität eine nachgewiesene geringere Belastung aller Beteiligten durch die Behandlung und eine größere Bereitschaft zur Therapietreue und hat somit das Potenzial für eine

verbesserte Adhärenz, ein besseres Wachstum und insgesamt einen optimalen Therapieerfolg. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lüke, herzlichen Dank, Frau Schmitter. – Wir haben heute leider keine Kliniker, die wir befragen könnten. Gibt es Fragen der Patientenvertretung, Fragen der Bänke? – Herr Innig, bitte, Patientenvertretung.

Herr Innig: Bevor mich jemand falsch versteht: Ich freue mich sehr, dass es Alternativen gibt. Die wöchentliche Spritze im Gegensatz zur täglichen Spritze ist eine schöne Abwechslung. Ich habe mich trotzdem gefragt, wie dabei eine Orphan Drug Designation herauskommen konnte. Das scheint auf den ersten Blick der einzige Unterschied zu sein. Kann das sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Eine Orphan Drug Designation gibt es zum einen wegen der niedrigen Prävalenz, und auch, wenn man einen Significant Medical Benefit zeigen kann, also einen deutlichen Vorteil. Die EMA hat die wöchentliche Gabe im Vergleich zur täglichen Gabe als einen solchen gesehen und deswegen eine Orphan Drug Designation ausgesprochen und mit der Zulassung bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Innig, das ist der Unterschied.

(Herr Innig: Danke für die Klarstellung!)

Danke. – Weitere Fragen? – Herr Bartmann, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Bartmann: Einen schönen Tag! Ich wollte zum Benefit nachfragen, der hier dargestellt worden ist, die Verbesserung der Adhärenz und auch die Verbesserung bezüglich der anderen Outcome-Parameter, weil sich das in der RCT so nicht wiederfindet, also bezüglich der statistisch signifikanten Ergebnisse. Vielleicht könnten Sie das kommentieren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pU möchte antworten? – Frau Dr. Bosold.

Frau Dr. Bosold (Pfizer): Sie haben recht, dass sich die Adhärenz in einer streng kontrollierten klinischen Studie generell schwer erfassen lässt. Denn eigentlich ist Adhärenz das, was im Alltag passiert, was immer dann passiert, wenn der Patient mit seiner Therapie im Alltag zurechtkommen muss und der Arzt nicht regelmäßig kontrolliert. Es gibt zahlreiche Studien im Bereich der Wachstumshormontherapie, die nach Gründen der suboptimalen Adhärenz geforscht haben. Da waren die täglichen Injektionen, das Therapieregime, ganz klar eine Hürde. Die Patienten haben das als Hürde wahrgenommen und angegeben, dass deswegen die suboptimale Adhärenz zutage tritt.

Des Weiteren wurde in einer Studie, die eben schon kurz erwähnt wurde, in der Crossover-Studie, die Belastung der Behandlung bei den Patienten erfragt. Es wurden unterschiedliche Aspekte abgefragt. Es war die Einfachheit des Injektionsplans, es war die Zufriedenheit mit der gesamten Behandlungserfahrung. Aber – das geht in Richtung Adhärenz – es wurde danach gefragt: Wie groß ist die Bereitschaft, die Injektionen fortzusetzen? Da war tatsächlich signifikant, dass ein Großteil der Patienten die Behandlung mit Ngenla oder mit Somatrogon bevorzugt hat. Somit haben wir einen direkten Hinweis darauf, dass die Adhärenz sich in dem neuen Therapieregime der geringeren Invasivität verbessern wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann, ist Ihre Frage im Rahmen der Möglichkeiten beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja, im Rahmen der Möglichkeiten hat es mich überzeugt, was die Adhärenz anbelangt. Aber ich hätte erwartet, dass sich das bei der Lebensqualität bemerkbar macht und irgendwie zeigt. Da wollte ich fragen, wie Sie das interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kauffmann.

Frau Kauffmann (Pfizer): Vielen Dank. – Ich möchte zum Design der pivotalen Studie ergänzen, dass es sich hier um eine Nichtunterlegenheitsstudie handelt. Das heißt, das Ziel der Studie war es von Anfang an nicht, zu zeigen, dass Somatrogon wirksamer ist als Genotropin, sondern es ging darum, zu zeigen, dass es nicht unterlegen bzw. mindestens genauso wirksam ist. Das Ziel der Behandlung mit Somatrogon ist gewesen, die Belastung der Therapie zu reduzieren. Genotropin ist auch wirksam, bedeutet aber für die Patienten eine große Belastung. Deswegen sehen wir den großen Bedarf an weiteren Therapien mit einer geringeren Belastung für die Patienten, damit sie die Therapie dauerhaft durchhalten, die Therapie dauerhaft fortführen.

Zur Lebensqualität möchte ich sagen, dass wir in der pivotalen Studie den QoLISSY-Fragebogen erhoben haben, der allerdings ausschließlich auf die Nachteile, die die Patienten hinsichtlich der reduzierten Körpergröße haben, ausgerichtet ist. Der Fragebogen wurde gewählt, um die Gleichwertigkeit in der Wirksamkeit weiterhin untermauern zu können. Jedoch ist dieser Fragebogen nicht in der Lage, den Vorteil durch die geringere Injektionsfrequenz abzubilden. Dafür haben wir zusätzlich die Studie zur Behandlungsbelastung durchgeführt. Sie zeigt ganz klar, dass fast alle Patienten die wöchentliche Therapie gegenüber der täglichen Injektion bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kauffmann. – Herr Bartmann, okay?

(Herr Dr. Bartmann: Ja, vielen Dank so weit!)

Weitere Fragen? – Herr Innig.

Herr Innig: Vielleicht noch eine kleine Frage. Im Vergleichsarm sind weniger Antihistaminika gegeben worden. Das hätte ich eher im Zufallsbereich verortet. Wie sieht der pharmazeutische Unternehmer das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Innig. – Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Bosold.

Frau Dr. Bosold (Pfizer): Wir haben uns die Gründe für die Histaminikagabe angeschaut. Der Hauptgrund war eine allergische Rhinitis bei den Patienten. Somit vermuten wir in den Unterschieden einen Zufallsbefund und sehen keine Kausalität oder Korrelation mit der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Innig, zufrieden? – Okay, danke. Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen, Frau Schmitter, die Möglichkeit geben, zusammenzufassen.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank für den kurzen Austausch heute. Somatrogon ist eine gute, eine gut verträgliche und wirksame Therapie, die den Kindern und ihren Familien mehr Flexibilität gegenüber den bisher verfügbaren Therapien bietet und die Belastung durch die Therapie signifikant und spürbar senkt. Darüber hinaus unterstützt die wöchentliche Gabe von Somatrogon die Therapietreue, die Adhärenz, welche die Grundlage für das Erreichen einer normalen Körpergröße ist. Somit ist Somatrogon eine wichtige Behandlungsoption für die Kinder. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns, wenn auch nur kurz, hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich verabschiede mich von ihnen.

Wir können damit diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 16:10 Uhr