

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Somatrogen (D-800)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
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



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder die Anhörungsmontage. 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 Gelegenheit 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 Langzeitparenteralen 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 Somatrogen 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 Somatrogen wirksamer ist als Genotropin, sondern es ging darum, zu zeigen, dass es nicht unterlegen bzw. mindestens genauso wirksam ist. Das Ziel der Behandlung mit Somatrogen 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. Somatrogen 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 Somatrogen die Therapietreue, die Adhärenz, welche die Grundlage für das Erreichen einer normalen Körpergröße ist. Somit ist Somatrogen 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