

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Lonapegsomatropin (D-972)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. Januar 2024

von 11:59 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (Ascendis)**:

Frau Dr. Abel

Frau Dr. Warmbold

Herr Dr. Lohner

Herr Hagenlocher

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)**:

Herr Dr. Huraskin

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany GmbH (Merck)**:

Herr Beye

Herr Kirsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Badke

Frau Stahl

Angemeldeter Teilnehmender für das **Christliche Kinderhospital Osnabrück (Christl. Kinderhospital)**:

Herr Prof. Dr. Albers

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da mir gerade signalisiert wurde, es seien alle da, können wir beginnen. – Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es ist Montag und wieder Anhörungstag, jetzt zur Markteinführung von Lonapegsomatropin, ein Orphan zur Behandlung von Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren.

Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Dezember 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ascendis Pharma Stellung genommen hat. Zum anderen haben Herr Professor Dr. Albers von der Kinderendokrinologie und -diabetologie am Christlichen Kinderhospital Osnabrück, Merck Healthcare Germany, Novo Nordisk Pharma, Pfizer Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zunächst muss ich wieder die Anwesenheit überprüfen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen und sie dadurch in diesem Protokoll dokumentiert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Ascendis, sind Frau Dr. Abel, Frau Dr. Warmbold, Herr Dr. Lohner und Herr Hagenlocher zugeschaltet. Weiter ist Herr Professor Dr. Albers zugeschaltet, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller ist es Herr Dr. Rasch. Für Novo Nordisk sind Herr Dr. Huraskin und Frau Dr. Kuckelsberg zugeschaltet, für Merck sind es Herr Beyer und Herr Kirsch, außerdem für Pfizer Frau Höhne und Frau Bajorski.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich sehe niemanden winken oder gestikulieren. Dann scheint das nicht der Fall zu sein.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, bezogen auf den Wirkstoff und auf die Dossierbewertung einzuführen, und anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Herr Hagenlocher, bitte.

**Herr Hagenlocher (Ascendis):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Christoph Hagenlocher. Ich leite den Bereich Market Access und Gesundheitspolitik bei der Ascendis Pharma für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Ich freue mich sehr, heute auf die wichtigsten Punkte zu Lonapegsomatropin und zum Krankheitsbild „Pädiatrischer Wachstumshormonmangel“ einzugehen.

Wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würden sich meine mich begleitenden Kolleginnen und Kollegen gern selber kurz vorstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Herr Hagenlocher (Ascendis):** Okay. – Dann bitte ich zunächst Kristin Abel darum.

**Frau Dr. Abel (Ascendis):** Ich bin bei Ascendis Pharma in Dänemark für die präklinische Entwicklung verantwortlich und habe die Dossiererstellung begleitet. Ich freue mich sehr, heute dabei zu sein, und übergebe damit an meine Kollegin Bianca Warmbold.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Ich bin bei Ascendis zuständig für die Erstellung des Lonapegsomatropin-Dossiers. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Lohner.

**Herr Dr. Lohner (Ascendis):** Mein Name ist Frank Lohner. Ich bin als Medical Affairs Manager bei Ascendis Deutschland für das Wachstumshormon Lonapegsomatropin zuständig. – Mit Ihrer Zustimmung, Herr Professor Hecken, gebe ich wieder an meinen Kollegen Herrn Hagenlocher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann machen wir das.

**Herr Hagenlocher (Ascendis):** Vielen Dank für die Vorstellung. – Ich werde jetzt auf unser Lonapegsomatropin und auf die Erkrankung eingehen.

Gerne stelle ich Ihnen unser Lonapegsomatropin vor, das auf der TransCon-Technologie basiert. Diese Technologie ermöglicht es uns als einziges Unternehmen, das Wachstumshormon Somatropin in einer aktiven, unveränderten Form mit einer vorhersehbaren Freisetzung einmal wöchentlich zu verabreichen. Lonapegsomatropin ist für die Behandlung von Wachstumsstörungen aufgrund von Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren zugelassen. Seit September 2023 ist dieses Medikament auch in Deutschland verfügbar.

Das freut uns sehr; das ist der erste Schritt auf dem Weg zu einer erheblichen Verbesserung des Lebens von jungen Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormonmangel. Heute gehen wir den nächsten Schritt gemeinsam, indem wir im Rahmen des AMNOG-Verfahrens über die Nutzenbewertung unseres Medikaments Lonapegsomatropin sprechen.

Als Nächstes zur Krankheit: Wachstumshormonmangel ist eine seltene Erkrankung, die circa 6 000 Kinder und Jugendliche in Deutschland betrifft; daher auch der Orphan-Drug-Status. Ein Wachstumshormonmangel entsteht, wenn die Hypophyse nicht genug Wachstumshormone bildet. Eine konkrete Ursache lässt sich nur in wenigen Fällen finden. Allgemein gilt, dass der Mangel entweder angeboren oder erworben sein kann, etwa durch einen Tumor der Hypophyse oder als Folge von Strahlung, Entzündungen und Verletzungen.

Das Wachstumshormon hat zahlreiche Effekte auf den endokrinen Stoffwechsel im gesamten Körper. Unbehandelt führt Wachstumshormonmangel bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten immer zum Kleinwuchs.

Zur Behandlung: Die konventionelle Therapie des pädiatrischen Wachstumshormonmangels erfordert die tägliche Injektion von rekombinant hergestelltem Wachstumshormon. Besonders Injektionen bei kleinen Kindern können täglich zu einem emotional negativen Moment für die ganze Familie führen, was dann über die Zeit auch zu einer Abnahme der Therapietreue führen kann.

Hier kann Lonapegsomatropin Abhilfe schaffen, und hierin liegt unser großer Vorteil. Mit der Verabreichung einmal wöchentlich entfällt die tägliche Herausforderung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie die Eltern oder Betreuungspersonen; denn um das Wachstumsziel zu erreichen, müssen die Betroffenen bislang über viele Jahre täglich behandelt werden. Hier kann eine Therapie einmal pro Woche wie bei Lonapegsomatropin Abhilfe schaffen.

Mit unserem Lonapegsomatropin, welches als einziges langwirksames Medikament unmodifiziertes Somatropin freisetzt, bieten wir nun jungen Patientinnen und Patienten eine echte zukunftsweisende Alternative, die nicht nur das Längenwachstum fördert, sondern auch die Injektionen auf einmal wöchentlich reduziert und damit die Behandlungslast vermindert.

Die Vorteile sind folgende: Unser Lonapegsomatropin bzw. die TransCon-Technologie ermöglicht uns die vorhersehbare Freisetzung des unmodifizierten Somatropin über eine ganze Woche. Unsere Phase-III-Zulassungsstudie hat gezeigt, dass Lonapegsomatropin bei der annualisierten Wachstumsgeschwindigkeit dem täglich verabreichten Somatropin statistisch signifikant überlegen ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Lonapegsomatropin auch bei Therapieumstellung von einmal täglich Somatropin auf einmal wöchentlich Lonapegsomatropin anhaltend wirksam ist.

Darüber hinaus haben wir ein sehr patientenorientiertes Dosierschema. Wir bieten neun unterschiedliche Wirkstärken an und damit eine für jeden Patienten individuelle Dosiermöglichkeit. Die Kartuschen, in denen der Wirkstoff enthalten ist, werden dabei komplett entleert, und es entsteht keine Verschwendung des kostbaren Wirkstoffs. Last but not least haben wir noch einen weiteren sehr großen Vorteil, der in der Versorgungsrealität eine große Rolle spielt: Unser Produkt muss nicht gekühlt werden und ist damit sehr patienten- und familienfreundlich. Dies gekoppelt mit der einmal wöchentlichen Gabe erleichtert es, altersübliche Dinge, zum Beispiel den spontanen Besuch bei Freunden oder Großeltern, wahr werden zu lassen. Damit ermöglichen wir den Patienten ein normaleres Leben.

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender! Lonapegsomatropin ist aufgrund der TransCon-Technologie nicht nur ein sehr innovatives Medikament, sondern auch eine große Chance für junge Patientinnen und Patienten, die an Wachstumshormonmangel leiden. Unser Lonapegsomatropin basiert auf der TransCon-Technologie, was uns ermöglicht, das Wachstumshormon in einer aktiven, unveränderten Form mit einer vorhersehbaren Freisetzung einmal die Woche zu verabreichen.

Wir haben ein sehr patientenorientiertes Dosierschema aufgrund von neun Wirkstärken: Für jeden Patiententypus haben wir eine Lösung. Unsere Kartuschen werden komplett entleert; das heißt, wir haben keine Reste und keine Verschwendung. Darüber hinaus besteht noch der große Vorteil der nicht notwendigen Kühlung, der in der Versorgungsrealität eine große Rolle spielt, um den Patientinnen und Patienten eben ein normaleres Leben zu ermöglichen, und all das made in Germany.

Ich freue mich auf den Austausch mit Ihnen. Meine Kolleginnen und Kollegen sind gerne bereit, in der Diskussion auf Ihre Fragen im Detail einzugehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine erste Frage geht an Herrn Professor Albers. – Herr Albers, uns ist aufgefallen, dass es hier in der Studie Unterschiede zwischen den dort als Studieneinschlusskriterien zugrunde gelegten Cut-off-Werten und der deutschen S2e-Leitlinie gibt. Wie bewerten Sie aus therapeutischer Sicht die Abweichungen in den Cut-off-Werten der höchsten GH-Konzentration? Auf der einen Seite finden sich  $\leq 10$  Nanogramm pro Milliliter, auf der anderen Seite  $\leq 8$  Nanogramm pro Milliliter. Ist das relevant, oder ist das eher zu vernachlässigen?

Außerdem haben Sie – das war der Punkt, auf den Herr Hagenlocher eben auch eingegangen ist – in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, welche Vorteile Sie in der Reduktion der Injektionsfrequenz und der Belastung der Patienten und der Familie sehen: Sie sehen hierin auch eine ganz wichtige Weichenstellung für die Verbesserung der Compliance im Vergleich zur täglichen Injektion. Vielleicht können Sie uns dazu auch noch einmal drei, vier Takte sagen. Aber der erste Punkt ist: Was ist mit 10 versus 8 Nanogramm, ist das relevant, oder ist das zu vernachlässigen?

**Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital):** Ihre Frage, Herr Professor Hecken, will ich gerne beantworten. Der Unterschied des Cut-offs zwischen den Studien und der deutschen Leitlinie ist in meinen Augen klinisch nicht signifikant: 10 Prozent der Patienten liegen dazwischen. Die allermeisten Patienten mit Wachstumshormonmangel liegen deutlich unter 8 Nanogramm und würden damit im Studiendesign, aber auch in der Leitlinie eingeschlossen werden. Da unterscheidet sich das Kollektiv ganz unwesentlich. Allerdings ist es eine internationale Studie, sodass man sich da einigen musste.

Man muss auch klar sagen: Dieser Cut-off ist ein arbiträrer Wert, auf den wir uns einmal – ich glaube, vor 10 oder 15 Jahren – in der Fachgesellschaft geeinigt haben, über den man diskutieren und ganze Kongresse machen kann. Letztlich: Für Deutschland wird weiter 8 Nanogramm pro Milliliter stehen. Für diese Studie spielt das in meinen Augen keine Rolle, weil die Zahl der Patienten, die dazwischen liegen, sehr klein ist.

Die Frage der täglichen versus der wöchentlichen Einnahme betrifft allerdings in meinen Augen einen durchaus gravierenden Unterschied. Ich bin inzwischen so alt und lange im Geschäft, dass ich schon die zweite Revolution miterlebe. Als ich anfang, wurde Wachstumshormon noch aus Leichenhypophysen gewonnen und gegeben. Anfang der 80er-Jahre kam es dann zu Infektionen mit Prionen, und es wurde vom Markt genommen – ich glaube, aufgrund der Todesfälle in Frankreich –, sodass wir dann das gentechnisch hergestellte Wachstumshormon hatten. Im Grunde genommen haben wir seit 40 Jahren unverändert täglich gentechnisch hergestelltes Wachstumshormon verabreicht. Das war über fast mein gesamtes Berufsleben unser Standard, und jetzt erlebe ich eben, dass wir eine Möglichkeit haben, es einmal wöchentlich zu verabreichen, und zwar mit mindestens gleich guter Wirksamkeit.

Das ist aus meiner praktischen Erfahrung für unsere Patienten sehr hilfreich; denn es gibt natürlich Patienten, die zu den Großeltern gehen und bei Freunden übernachten, oder auch Patchwork-Familien, bei denen sich das Kind sowohl bei dem einen als auch dem anderen Elternteil aufhält. Bei der konventionellen Behandlung müssen alle in der Lage sein, abends das Wachstumshormon zu spritzen. Dies kann man natürlich mit der neuen Möglichkeit, wodurch man es nur einmal in der Woche geben muss, deutlich verbessern.

Lassen Sie uns nicht ganz vergessen: Es gibt auch sozial schwache Familien, bei denen wir als Ärzte wirklich Schwierigkeiten haben, das überhaupt zu ermöglichen. Da könnte man zum Beispiel mit der wöchentlichen Gabe und einem Pflegedienst oder dem Kinder- und Jugendarzt ermöglichen, dass wir sicher sind: Dieses Kind bekommt einmal pro Woche Wachstumshormon, und zwischendurch müssen wir uns darum nicht mehr kümmern. In meinen Augen ist das jetzt nach 40 Jahren eine zweite Revolution.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Albers. – Frau Warmbold, Sie hatten sich vom pU noch zu der ersten Frage bezüglich der 10 versus 8 Nanogramm gemeldet.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Wir sind uns der Diskrepanz durchaus bewusst, dass es hier einen Unterschied zwischen dem in Deutschland verwendeten Cut-off-Wert von 8 Nanogramm und dem international gebräuchlichen Wert von 10 Nanogramm gibt. Dies haben wir zum Anlass genommen, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen, um festzustellen, ob es dadurch einen Einfluss gibt: Wir sehen hierbei keinerlei Effektmodifikation durch den Cut-off-Wert zu Baseline.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar; herzlichen Dank für diese Ergänzung, Frau Dr. Warmbold. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Ich habe zwei Fragen, zunächst noch einmal zur wöchentlichen Darreichungsform. Das ist sicherlich ein großer Vorteil für die Familien. Sie haben in den beiden Studien heiGHt und CT-301-CN jeweils die Lebensqualität nicht erhoben, sodass wir jetzt keine Daten dafür haben. Vielleicht können Sie einen Satz dazu sagen, warum Sie sich dafür entschieden haben.

Die Frage zu einem zweiten Punkt richtet sich auch noch einmal an den Experten und zudem an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Relevanz der Wachstumsgeschwindigkeit, die im Dossier als nicht patientenrelevant bezeichnet wird. Da interessiert uns aus Sicht der Patientenvertretung, wie Sie die Relevanz für die Patienten einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum ersten Teil, Lebensqualität, der pU. – Herr Lohner, bitte.

**Herr Dr. Lohner (Ascendis):** Wir haben in der heiGHt-Studie keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Wir haben in fliGHt und in enliGHten verschiedene Daten zur Patientenzufriedenheit erhoben. Es ist natürlich sehr aufwendig, eine Lebensqualitätsstudie durchzuführen. Aber wir haben mit dem Child Sheehan Disability Score nachgefragt, wie zufrieden die Patienten sind, und die Behandlungspräferenz lag ganz eindeutig bei der einmal wöchentlichen Gabe, sowohl bei den Eltern als auch bei den Kindern. In der enliGHten-Studie, unserer Langzeitverlängerungsstudie, haben wir außerdem nachgefragt, wie die einmal tägliche Pen-Applikation, also Spritzenapplikation, versus unseren Autoinjektor beurteilt wird. Auch dort wurde eine klare Präferenz zugunsten des Autoinjektors gezeigt.

Meines Erachtens sind dies Ersatzwerte, die durchaus hilfreich sind, um die Qualität unseres Medikaments in der täglichen Versorgung darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Relevanz der Wachstumsgeschwindigkeit, zweiter Teil. – Bitte schön, Herr Professor Albers.

**Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital):** Ich weiß nicht, ob ich Sie ganz richtig verstanden habe. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist natürlich für uns Kliniker ein sehr wichtiger

Parameter. Beim Beginn einer Wachstumshormontherapie, egal mit welchem Präparat, ist diese Geschwindigkeit immer hoch, und wenn sie nicht hoch ist, dann zeigt dies an, dass irgendetwas nicht gut funktioniert. Deshalb war auch die Wachstumsgeschwindigkeit, die zeigt, wie schnell sich das Kind wieder an den Normalwert annähert – es war ja zuvor subnormal gewachsen –, sehr wichtig, gerade im ersten, zweiten und dritten Jahr. Da habe ich bei Lonapegsomatropin gesehen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit sogar statistisch signifikant etwas über den konventionellen Wachstumshormonen liegt.

Das sagt über die Endgröße nichts aus; ich bin da also etwas vorsichtig in der Bewertung. Als Kliniker bin ich aber natürlich sehr beruhigt, dass die Kinder unter der wöchentlichen Gabe mindestens genauso gut wachsen. Die Wachstumsgeschwindigkeit oder AHV, wie sie immer genannt wird, Annualized Height velocity, ist ein sehr wichtiger Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen noch einmal.

**Frau Teupen:** Vielleicht kann sich auch der pU dazu noch einmal äußern. Das ist vielleicht eher etwas zur Therapiesteuerung. Aber hier geht es auch darum, dass dies für die Patienten relevant ist – das ist ja unser Wording –, weil der Patient das Wachstum vielleicht auch nicht unmittelbar bemerkt. Deswegen noch einmal die Frage, warum das patientenrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für den pU Frau Warmbold, bitte.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Aus unserer Sicht ist der Endpunkt patientenrelevant, weil der Patient und seine Eltern durchaus merken, dass sich die Wachstumsgeschwindigkeit verbessert und es damit auch ein wichtiger Motivationsfaktor ist, die über Jahre bestehende Therapie einzuhalten, weil dies die grundlegende Voraussetzung ist, um überhaupt die Zielgröße zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig von der FB Med.

**Herr Kulig:** Wir haben einige Rückfragen. Es geht jetzt um den Endpunkt Körpergröße und das in der Studie heiGht präspezifizierte MMRM-Modell bzw. diese Analysen. Hintergrund ist, dass je nach verwendetem statistischem Modell ein statistisch signifikanter und nicht signifikanter Effekt zum Tragen kam. Deswegen zuerst eine ganz generelle Frage.

Bei der Modellierung war uns nicht hundertprozentig klar, welche Zeitpunkte in das Modell eingingen. Laut SAP war es als „Behandlungszeitpunkte“ definiert. Da haben wir uns, weil bei einer wöchentlichen oder täglichen Gabe über 52 Wochen unheimlich viele Zeitpunkte eingehen müssten, natürlich gefragt, ob Sie da eher die fünf Visiten meinten, in deren Rahmen die Körpergröße gemessen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Warmbold.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** In die Berechnung sind tatsächlich die Erhebungen zu den jeweiligen Visiten eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also fünf?

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Korrekt.

**Herr Kulig:** Also eine Sache des Wordings oder der Formulierung? – Okay, gut.

Aber jetzt komme ich zum wichtigeren Teil meine Nachfrage. Sie argumentieren, dass bei der prädefinierten MMRM-Analyse, die zu keinem statistisch signifikanten Effekt geführt hat, Voraussetzung sei, dass die Effekte der drei berücksichtigten Kovariaten – das waren der Wachstumshormonwert, die Körpergröße und das Alter jeweils zu Baseline – über alle Studienvisiten hinweg konstant sein sollten und bei Nichtzutreffen somit das Modell die Auswirkungen dieser Kovariaten über- oder unterschätzt, weil Sie halt sagen, das physiologische Wachstum von Kindern sei nicht konstant über die Zeit. Dass das physiologische Wachstum über die Zeit nicht konstant ist, können wir soweit nachvollziehen, gegebenenfalls dann auch, dass man diese

Kovariaten Wachstumshormon und Körpergröße im Modell zeitabhängig mit modelliert. Jetzt aber zwei Fragen von unserer Seite.

Wie ist es zum einen mit der Kovariaten Alter? Natürlich werden die Kinder über das eine Jahr des Beobachtungszeitraums älter. Aber ist diese Variable „Alter“ wirklich so stark variabel? Es geht ja darum, dass der variable Einfluss der Kovariaten auf das Wachstum über die 52 Wochen modelliert wird, über die hier gemessen wurde. Wie gesagt: Wie ist die Relevanz der Kovariablen „Alter“ hierbei?

Zum anderen sagen Sie, es sei nicht konstant über die Zeit. Die Frage lautet: Ist das jetzt eine neue Erkenntnis? Aber wäre das bei der Studienplanung nicht auch schon bekannt gewesen, sodass man es von Anfang an in einer Sensitivitätsanalyse hätte berücksichtigen und schon vorher präspezifizieren können, indem man beide Analysen macht? Wie gesagt, wir waren etwas überrascht, dass dann das nicht präspezifizierte ANCOVA-Modell gewählt wurde.

Und eine letzte Frage dazu: Beim ANCOVA-Modell werden aber diese Kovariablen nicht zeitabhängig berücksichtigt. Können Sie etwas dazu sagen, als wie relevant Sie diese zeitabhängigen Effekte einschätzen, weshalb Sie sagen, das ANCOVA-Modell wäre dann doch das passende?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Warmbold, bitte schön.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Unsere Interaktionstests zu der Variabilität der jeweiligen Kofaktoren haben tatsächlich gezeigt, dass auch bei der Kovariablen des Alters eine Varianz besteht und sie deshalb eben auch nicht als feste Variable sinnvoll in das Modell eingehen kann. Daher wurde dann das ANCOVA-Modell mit den variablen Effekten gewählt. Wenn wir uns ein MMRM-Modell anschauen, bei dem wir ebenfalls die genannten Baseline-Charakteristika als Variable annehmen, dann kommen wir zu vergleichbaren Ergebnissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das verstehe ich jetzt nicht so ganz. – Herr Kulig, haben Sie es verstanden?

**Herr Kulig:** Sie meinen vergleichbare Ergebnisse der ANCOVA-Analyse, die diese Effekte nicht berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Warmbold.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Für die Kleinstdetails müssten wir tatsächlich leider noch einmal mit unseren Statistikexperten Rücksprache halten, die wir heute leider nicht dabei haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ja, dazu kann ich jetzt auch nicht so sehr viel sagen. Wie gesagt, es wäre noch einmal die Frage, als wie relevant so etwas über diesen 52-wöchigen Zeitraum eingeschätzt wird, weil ein ANCOVA-Modell ja auch eines ist, das man möglicherweise benutzen könnte. Dazu wäre diese Einschätzung zum Stellenwert dieser Zeitvariablen im Hinblick auf den Effekt noch einmal interessant gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hagenlocher hat sich noch einmal gemeldet.

**Herr Hagenlocher (Ascendis):** Wie Frau Dr. Warmbold gerade eben schon erwähnt hat, werden wir mit unseren Kollegen aus der Statistik Rücksprache halten und werden die entsprechenden Daten bis zum gewünschten Zeitpunkt nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das wäre Ende der Woche; dann müssten wir etwas haben. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe trotzdem auch noch eine Nachfrage. Habe ich das jetzt richtig verstanden, dass das MMRM-Modell mit festen Effekten und das ANCOVA-Modell mit variablen rechnet und dass Sie davon ausgehen, dass die Größe variabel ist und Sie vor diesem Hintergrund die ANCOVA-Statistik oder die angewendete Methodik als die relevantere betrachten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Warmbold.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Das MMRM-Modell, das präspezifiziert ist, geht davon aus, dass die Kovariaten einen festen Effekt über die Zeit liefern. Das MMRM-Modell sehen wir als geeigneter an, weil es eben nicht davon ausgeht, dass diese Effekte fest sind, sondern variabel sind, und weil unsere Interaktionstests gezeigt haben, dass diese Effekte tatsächlich variabel sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich weiß jetzt nicht, ob es ein Versprecher war. ANCOVA meinten Sie ja jetzt, oder? Also, ANCOVA ist besser geeignet. Ich frage nach, weil Sie gerade „MMRM“ gesagt haben.

(Frau Dr. Warmbold (Ascendis) nickt)

– Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Genau, das ANCOVA-Modell berücksichtigt diese zeitabhängigen Effekte nicht, und Sie sagen, das ist das geeignetere. Ich frage nach, weil ich Sie jetzt so verstanden habe, dass das nachgelieferte MMRM-Modell, das diese Effekte berücksichtigt, die Sie in den Termen auch gesehen haben, weil sie signifikant sind, das geeignetere wäre. Also, jetzt bin ich auch ein bisschen verwirrt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin völlig verwirrt, weil ich auch gedacht hatte, das altersjustierte Modell – Ich habe ja nur Jura studiert. Vor diesem Hintergrund ist mein Horizont etwas begrenzt. Aber mir hatte sich das erschlossen, dass es natürlich in Abhängigkeit vom Lebensalter unterschiedliche Wachstumsentwicklungen geben kann und dass deshalb in zwölf Monaten unterschiedliche Dinge passieren können. Ich werde kleiner in allen zwölf Monaten – egal, wie viel Wachstumshormone Sie mir geben –, weil das einfach ein degenerativer Prozess ist, der bei mir schon seit Jahren Platz greift.

Vor diesem Hintergrund hatte ich mir auch erklärt, wieso Sie eben hier in dem einen Fall die statistisch signifikanten und bei dem anderen nicht mehr die statistisch signifikanten hatten, weil da über die Jahre eine gewisse Glättung hineinkommt, weil da unterschiedliche Entwicklungen ausgeglichen werden. Aber das müssen Sie mir jetzt einmal erklären, ob das so ist oder ob das so nicht ist.

Wie gesagt, das war nur der Versuch der Näherung durch einen Juristen gestern Nachmittag in der ganzen Trostlosigkeit des Tages, als ich zu kapiere versucht habe, worum es hier heute konkret geht. – Frau Warmbold, erklären Sie es mir mal.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Sowohl das post hoc definierte ANCOVA-Modell als auch das im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte Modell mittels MMRM berücksichtigen die Kovariaten als variable Effekte, dagegen das präspezifizierte MMRM-Modell nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Dadurch, dass wir eine Fluktuation dieser Variablen haben, ist unserer Meinung nach tatsächlich das post hoc durchgeführte ANCOVA-Modell oder eben auch das im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte MMRM-Modell die geeignetere Analyse, weil dabei berücksichtigt wird, dass diese Effekte nicht den gleichen Wert über die Zeit haben und eben tatsächlich auch deutlich schwanken können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Bickel, haben Sie es jetzt verstanden?

**Frau Bickel:** Ja, ich hoffe es. Ich habe trotzdem noch eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Ich freue mich darüber. – Bitte.

**Frau Bickel:** Es wäre ja auch eine Frage an die Kliniker, wie sie das einschätzen, ob das variabel ist oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Professor Albers.

**Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital):** Ich bin deutlich zurückhaltender in der Interpretation von kleinen, feinen statistischen Unterschieden. Für mich geben sie die Basis dafür, dass das Präparat gut wirkt und dass der Patient gut wächst. Ob das leicht statistisch signifikant ist oder nicht, spielt für mich als Kliniker keine so große Rolle, weil wir ja in diesen Studien jedenfalls noch über Kurzzeitdaten sprechen und wir noch gar nicht wissen, wie es über lange Zeit ist.

Also, aus Patientensicht und aus Behandler Sicht ist es erst einmal wichtig, dass das Kind normal und gut wächst. Das tut es offenbar. Das kann man meines Erachtens den Daten leicht entnehmen: Sie wachsen deutlich besser als vorher, sie wachsen auch besser als die Patienten in der Kontrollgruppe mit der täglichen Gabe von Wachstumshormon. Damit ist für mich als Kliniker klar: Ich kann dieses Präparat einsetzen. – Das ist ja eigentlich das Wichtige.

Ich kann mich mit Ihnen nicht über ANCOVA oder ANOVA oder MMRM streiten; dazu bin ich nicht Fachmann genug. Aber ich kann Ihnen sagen, dass die Ergebnisse des Wachstums für die Patienten und die Familien einfach gut sind und nicht hinter dem anderen zurückstehen, und das ist für uns wichtig, neben den anderen Vorteilen, die dieses neue Präparat bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Albers. – Jetzt gibt es noch eine Wortmeldung von Herrn Kulig.

**Herr Kulig:** Ich muss einen kurzen Schritt zurück gehen; eine Rückfrage habe ich doch noch zum ANCOVA-Modell. – Sie sagten eben, Frau Warmbold, dass im ANCOVA-Modell diese Variablen auch zeitabhängig berücksichtigt werden. In das ANCOVA-Modell gehen zumindest präspezifiziert – so haben wir es in den Unterlagen gefunden – lediglich die Werte zu Baseline ein. Die Werte, die sich dann über den Zeitraum verändern, können also unseres Erachtens gar nicht berücksichtigt sein, weil lediglich die Baseline-Werte eingehen.

Sie haben gesagt, Sie halten noch einmal Rücksprache und reichen uns das nach. Also, wenn das Modell anders spezifiziert wurde, dann können Sie das bitte sagen, aber nach dem, was wir bisher in den Unterlagen haben, ist das nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Können Sie dazu etwas sagen, Frau Warmbold, oder müssen Sie das schriftlich machen?

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Da müssen wir tatsächlich leider mit den Statistikexperten Rücksprache halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Herr Mejda, bitte schön.

**Herr Mejda:** Ich komme ebenfalls von der FB Med. – Wenn Sie dann dabei sind, wäre es ganz nett, wenn Sie auch noch prüfen könnten, ob Sie uns zur Körpergröße, wozu es zwei zwischen den beiden Studien unterschiedliche Berechnungsformeln gab, dann bitte auch die passende Metaanalyse nachreichen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, ist vom pharmazeutischen Unternehmer mitgenommen. – Frau Warmbold.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Dürfte ich dazu noch eine kurze Rückfrage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Sie sprachen davon, die entsprechende Metaanalyse nachzureichen. Könnten Sie das für mich noch einmal genauer spezifizieren, damit wir tatsächlich gezielt auf die Frage antworten können?

**Herr Mejda:** Gerne: In Tabelle 6 der Stellungnahme haben Sie quasi die Berechnung angeglichen. Also, Sie haben für die Studie CT-301-CN, was die Körpergröße gemäß SDS anbelangt, die gleiche Berechnungsformel wie für die heiGHT-Studie eingereicht, und dazu hätten wir gerne, falls möglich, die metaanalytischen Ergebnisse eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Warmbold?

**Frau Dr. Warmbold (Ascendis):** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, sofern gewünscht, kurz zusammenzufassen, und anschließend könnten wir diese Anhörung beenden.

Wie gesagt, übermitteln Sie die Unterlagen, die Sie nachreichen, bitte bis Freitag Dienstschluss, wann immer Sie das definieren. – Herr Hagenlocher, bitte.

**Herr Hagenlocher (Ascendis):** Vielen Dank für den sehr guten und intensiven Austausch zu Punkten wie Cut-off-Werten, Lebensqualität, Wachstumsgeschwindigkeit, sehr exzessiv zum Thema Statistik und auch zu Vorteilen hinsichtlich der Therapieadhärenz.

Unser Lonapegsomatropin ist eine sehr gute und eine sehr gut verträgliche, 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 Lonapegsomatropin die Therapietreue, die die Grundlage für das Erreichen der Zielgröße ist. Somit ist unser Lonapegsomatropin eine große Chance für junge Menschen, für Patientinnen und Patienten, die an Wachstumshormonmangel leiden, und das alles made in Germany. – Ich bedanke mich recht herzlich für die tolle Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank aber auch an den klinischen Experten Herrn Professor Albers. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, natürlich zu werten und zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Rest des Tages.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr