

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonapegsomatropin (Skytrofa®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 3A

*Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von
3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des
endogenen Wachstumshormons*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.09.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 12 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 12 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 20 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 25 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 35 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 37 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 38 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 39 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 46 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 46 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 49 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 52 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 56 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 59 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 59 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 62 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 63 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 65 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 65 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 77 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 77 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 78 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 81 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 81 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 82 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 83 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 86 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Wachstumsraten von der Geburt bis ins Erwachsenenalter..... | 12 |
| Tabelle 3-2: Charakteristische Wachstumsraten bei GHD-Patienten in Abhängigkeit des Alters | 16 |
| Tabelle 3-3: Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz des GHD..... | 25 |
| Tabelle 3-4: 1-Jahres-Prävalenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population im Jahr 2022..... | 29 |
| Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz des GHD – alters- und geschlechtsspezifische Verteilung für die GKV-Population im Jahr 2022 | 29 |
| Tabelle 3-6: 1-Jahres-Inzidenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population im Jahr 2022..... | 31 |
| Tabelle 3-7: 1-Jahres-Inzidenz des GHD – alters- und geschlechtsspezifische Verteilung für die GKV-Population im Jahr 2022 | 31 |
| Tabelle 3-8: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in Deutschland | 33 |
| Tabelle 3-9: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in Deutschland | 34 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 35 |
| Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin im Jahr 2022..... | 36 |
| Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 37 |
| Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweck-mäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweck-mäßige Vergleichstherapie) | 48 |
| Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 49 |
| Tabelle 3-16: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei einer verordneten Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche | 50 |
| Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichs-therapie | 52 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 56 |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 57 |
| Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... | 58 |
| Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 59 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 3-22: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei einer verordneten Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche | 67 |
| Tabelle 3-23: Empfohlene Anpassungen der Somatotropindosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1-SDS | 68 |
| Tabelle 3-24: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung | 78 |
| Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 83 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Auswirkungen von hGH und IGF-1 auf das Wachstum und den Stoffwechsel..... | 14 |
| Abbildung 3-2: Diagnosealgorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf GHD. .. | 19 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 11βHSD-1 | 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 |
| Abs. | Absatz |
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| ALS | Säurelabile Untereinheit (Acid Labil Subunit) |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AN | Anaboler Effekt |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMI | Körpergewichtsindex (Body Mass Index) |
| bzw. | Beziehungsweise |
| °C | Grad Celsius |
| ca. | Circa |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat |
| cm | Zentimeter |
| COMP | Committee for Orphan Medicinal Products |
| COVID-19 | Corona Virus Disease 19 |
| CTP | C-terminales Peptid |
| DESTATIS | Statistisches Bundesamt |
| d. h. | Das heißt |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| e. V. | Eingetragener Verein |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| GH | Wachstumshormon (Growth Hormone) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| GHBP | Wachstumshormonbindendes Protein (Growth Hormone Binding Protein) |
| GHD | Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency) |
| GHR | Wachstumshormonrezeptor (Growth Hormone Receptor) |
| GHRH | Wachstumshormonfreisetzendes Hormon (Growth Hormone Releasing Hormone) |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLU | Glukoseverwertung |
| HAB | Herstellerabgabepreis |
| Halbs. | Halbsatz |
| hCG | Humanes Choriongonadotropin |
| hGH | Humanes Wachstumshormon (human Growth Hormone) |
| IGF | Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (Insulin-Like-Growth-Factor) |
| IGF-1 | Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1 (Insulin-Like-Growth-Factor-1) |
| IGFBP-3 | IGF-bindendes Protein-3 (IGF-Binding-Protein-3) |
| IQ | Intelligenzquotient |
| IU | International Unit |
| JAK | Januskinase |
| kDa | Kilodalton |
| kg | Kilogramm |
| l | Liter |
| LAGH | Langwirkendes Wachstumshormon (Long-Acting Growth Hormone) |
| LIP | Lipogenese |
| LRx | Longitudinal Prescription |
| MAH | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder) |
| µg | Mikrogramm |
| mg | Milligramm |
| Mio. | Millionen |
| ml | Milliliter |
| mPEG | Methoxypolyethylenglykol |
| MwSt. | Mehrwertsteuer |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ng | Nanogramm |
| Nr. | Nummer |
| OD | Orphan Drug |
| OPS | Operation- und Prozedurenschlüssel |
| P25 | 25. Perzentile |
| PASS | Post-Authorisation Safety Study |
| PSUR | Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report) |
| rhGH | Rekombinantes humanes Wachstumshormon |
| RMP | Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan) |
| S. | Seite |
| SD | Standardabweichung |
| SDS | Z-Score (Standard Deviation Score) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMS | Somatostatin |
| STROSA | Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen |
| u. a. | Unter anderem |
| UK | Vereintes Königreich (United Kingdom) |
| US | Vereinigte Staaten |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lonapegsomatropin (Skytrofa®) wird zur Behandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]) angewendet [1].

Bei Lonapegsomatropin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2, 3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt [4]. Entsprechend sind gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen [4]. Daher ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin keine zVT zu bestimmen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [4].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Lonapegsomatropin wurden der Fachinformation entnommen [1].

Der OD-Status von Lonapegsomatropin wurde am 17.10.2019 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt [2] und am 11.01.2022 bestätigt [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Lonapegsomatropin for the treatment of growth hormone deficiency. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin). Treatment of growth hormone deficiency. EU/3/19/2213. 2022.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 1b des Gesetzes vom 20.12.2022) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2023 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Wachstum

Das Längenwachstum ist ein komplexer, regulierter Prozess, bei dem das Wachstum von Organen und Knochen mit der Differenzierung und Entwicklung in einem kontinuierlichen Prozess koordiniert werden muss. Es beginnt mit der Teilung der Zygote und dauert bis zur Adoleszenz im Alter von etwa 18 bis 20 Jahren an [1-5]. Der Wachstumsprozess ist durch vier verschiedene Phasen gekennzeichnet: das pränatale Wachstum, das Wachstum im Säuglingsalter, das Wachstum in der Kindheit und das Wachstum im Jugendalter, die von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden [1, 6]. Das pränatale Wachstum wird dabei hauptsächlich durch den Ernährungszustand und die Körpergröße der Mutter beeinflusst, wobei insulinähnliche Wachstumsfaktoren (Insulin-like-Growth Factors, IGFs) eine zentrale Rolle spielen. Im Säuglingsalter verändert sich die Wachstumsrate rapide (Tabelle 3-1) [1]. Zu diesem Zeitpunkt wird das Wachstum stark durch erbliche Veranlagungen beeinflusst und hängt maßgeblich von der Ausschüttung des Schilddrüsenhormons und des humanen Wachstumshormons (human Growth Hormone, hGH) ab. Nach dem ersten Lebensjahr nimmt die Wachstumsrate bis etwa zum dritten Lebensjahr kontinuierlich ab und verbleibt ab dem dritten Lebensjahr bis zur Pubertät auf einem relativ konstanten Niveau (Tabelle 3-1) [1, 6]. Der Beginn der Pubertät ist schließlich mit einem Wachstumsschub verbunden, der auf die plötzliche Zunahme der Produktion von Sexualhormonen zurückzuführen ist, die ihrerseits die Produktion von Insulin, hGH und IGF-1 erhöhen [5-7].

Tabelle 3-1: Wachstumsraten von der Geburt bis ins Erwachsenenalter

| Altersgruppe | Wachstumsrate |
|---|-------------------------|
| Säuglingsalter | 20 cm pro Jahr |
| Einjährige | 10 bis 20 cm pro Jahr |
| zweites bis drittes Lebensjahr | 7,5 bis 10 cm pro Jahr |
| drittes Lebensjahr bis Pubertät | 5 bis 6 cm pro Jahr |
| Pubertät bis Erwachsenenalter | 8,3 bis 9,5 cm pro Jahr |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1, 5] | |

Die Signaltransduktion und Wirkung des humanen Wachstumshormons

Das Peptidhormon hGH (22 kDa) wird von somatotropen Zellen der Adenohypophyse produziert und wird pulsatil ausgeschüttet, wobei die Spitzenwerte in der Nacht erreicht werden [8-11]. Dabei variiert die Häufigkeit und Amplitude der hGH-Sekretionsschübe in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus und Ernährungszustand [11, 12]. Reguliert wird die Freisetzung von hGH durch ein komplexes Netzwerk von aktivierenden und inaktivierenden Faktoren bei denen es sich primär um das Wachstumshormonfreisetzende Hormon (Growth Hormone Releasing Hormone, GHRH), Somatostatin und hGH selbst handelt [8, 9]. Während GHRH die hGH-Produktion und Freisetzung durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-Signale und die Degranulation von hGH-haltigen sekretorischen Vesikeln stimuliert, wird die GHRH-induzierte hGH-Freisetzung durch Somatostatin gehemmt [9, 11]. Die durch Somatostatin vermittelte Regulation wird dabei durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise die Serumspiegel von hGH und IGF-1 beeinflusst [11]. Eine weitere Modulation der hGH-Wirkung wird durch das wachstumshormonbindende Protein (Growth Hormone Binding Protein, GHBP) ausgeübt [8, 9]. Hierbei handelt es sich um die lösliche extrazelluläre Domäne des Wachstumshormonrezeptors (GHR), die durch Proteolyse des GHR gebildet wird [1]. GHBP wirkt, indem es im Blut zirkuliert und dort etwa 40 bis 50 % des vorhandenen hGH komplexiert, wodurch dessen Halbwertszeit verlängert wird [8].

GHR befinden sich auf nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers, einschließlich des Gehirns [13]. Durch die Bindung an den GHR und die infolge ablaufenden Signaltransduktionskaskaden übt das hGH eine endokrine Wirkung auf Zellen der Skelettmuskulatur, des Knochens und des Fettgewebes aus (Abbildung 3-1) [3, 14]. Dabei wird durch die Bindung des hGH an den GHR der Zielzellen eine Dimerisierung und Konformationsänderungen des GHR induziert [1, 9, 10]. Diese Aktivierung des GHR führt zur Rekrutierung der Nicht-Rezeptor-Protein-Tyrosin-Kinase JAK2, einem Mitglied der Januskinase (JAK)-Familie, die die Autophosphorylierung von JAK2 einleitet. JAK2 wiederum initiiert die Phosphorylierung mehrerer Tyrosinreste an der intrazellulären Domäne des GHR und erleichtert so die Rekrutierung anderer Signalmoleküle, die zur Regulierung der Genexpression von Zielgenen führen [1, 9-11].

Für das Längenwachstum, das durch die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten in der epiphysären Wachstumsplatte bestimmt wird, ist die Wachstumsplatte der langen Röhrenknochen von großer Bedeutung [2]. Die hier vorkommenden Chondrozyten und die extrazelluläre Matrix bilden die Hauptbestandteile des Knorpels. Während des Wachstums unterliegen sie einer Proliferation und Hypertrophie. Die hypertrophen Chondrozyten werden schließlich abgebaut, um Knorpelhohlräume zu bilden, in die Blutkapillaren und Stammzellen einwachsen. Diese Stammzellen reifen dann zu knochenbildenden Osteoblasten [3]. Die Kollagensynthese sowie das Knochenwachstum werden durch hGH und IGF-1 gefördert [3, 4]. Hierbei beeinflussen hGH und IGF-1 die Wachstumsplatte durch die Rekrutierung von mesenchymalen Stamm-/Progenitorzellen, die sich sowohl durch Stimulierung der Proliferation und Hypertrophie von Chondrozyten als auch durch eine Steigerung der Aktivität von Chondroblasten und Osteoblasten in die Chondrozytenlinie differenzieren [3, 4].

Während hGH und IGF-1 bei der Stimulation des Längenwachstums einen synergistischen Effekt ausüben, wirken sie in Bezug auf den Stoffwechsel, beispielsweise bei der Freisetzung freier Fettsäuren aus Fettzellen, die wiederum den Stoffwechsel anregen, entgegengesetzt. Während hGH die Fettsäurefreisetzung stimuliert (lipolytisch ist), wirkt IGF-1 lipogen und ist somit fettbildend (Abbildung 3-1) [3, 14].

GHD entsteht durch eine Störung der hGH/IGF-1-Achse. Bei Patienten mit GHD können somit Proliferation, Differenzierung und Stoffwechselprozesse, die für Wachstum und Entwicklung wichtig sind, nicht mehr ausreichend stimuliert werden [21, 22]. Aufgrund der synergetischen und gegensätzlichen Wirkungen von hGH und IGF-1 ist das richtige Gleichgewicht zwischen hGH und IGF-1 in den entsprechenden Geweben von entscheidender Bedeutung. Um dieses Gleichgewicht aufzubauen und aufrecht zu erhalten, ist hGH erforderlich.

Der Wachstumshormonmangel

Der GHD ist eine seltene Erkrankung, die durch eine gestörte Sekretion von hGH aus der Adenohypophyse gekennzeichnet ist und zu niedrigen endogenen hGH-Spiegeln führt. Die geschätzte Prävalenz der pädiatrischen GHD in Europa liegt bei etwa 3,8 von 10.000 Kindern [23]. GHD im Kindesalter zeichnet sich primär durch Kleinwuchs aus. Darüber hinaus wird das klinische Bild des GHD durch eine abdominale oder zentrale Adipositas, eine verminderte Muskelmasse, einen gestörten Haarwuchs, eine verzögerte Pubertät und eine verzögerte Skelettreifung bestimmt [24-26]. Neben den Symptomen im Kindesalter kann ein unbehandelter GHD zu langfristigen Manifestationen und Komplikationen im Erwachsenenalter, wie z. B. Veränderungen der Körperzusammensetzung, eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Herz-Kreislauf-Funktion, Veränderungen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels und einer verminderten Knochendichte, sowie einer beeinträchtigten Lebensqualität führen [27].

Ursachen des Wachstumshormonmangels

Die Ursache des pädiatrischen GHD ist in den meisten Fällen idiopathisch [28]. Darüber hinaus existieren monogenetische Formen des GHD, die autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden und isoliert oder in Kombination mit anderen Hypophysenhormonmängeln auftreten können [28]. Hierbei handelt es sich jedoch um seltene Formen des GHD [28]. Zudem können morphologische Fehlbildungen des Gehirns sowie Schädigungen der Hypophyse und/oder des Hypothalamus zu einem erworbenen GHD führen. Diese Schädigungen können durch Traumata, Infektionen, infiltrative (entzündliche oder tumoröse) Erkrankungen, kraniale Bestrahlungen oder chirurgische Eingriffe verursacht werden und treten häufig gemeinsam mit anderen Hypophysenfehlfunktionen auf [28]. Obwohl ein GHD mit einem gleichzeitigen Mangel an Hypophysenhormonen einhergehen kann, tritt die Erkrankung bei den meisten Patienten (70 %) in einer isolierten Form auf [29, 30]. Die Klassifizierung des GHD erfolgt zudem anhand klinischer Merkmale, zu denen unter anderem das Gesamtausmaß der hGH-Beeinträchtigung (vollständig oder partiell), die Dauer der Erkrankung (dauerhaft oder vorübergehend) und das Alter, in dem die Erkrankung aufgetreten ist (Säuglingsalter, Kindheit, Jugendalter, Erwachsenenalter), zählen [22].

Klinische Manifestation des Wachstumshormonmangels

Kinder mit einem GHD haben bei der Geburt in der Regel eine normale Körpergröße. Sie können jedoch Anzeichen einer Hypoglykämie oder einen Mikropenis (bei Jungen) aufweisen [22, 25]. Das auffälligste Merkmal des GHD im Kindesalter stellt die Kleinwüchsigkeit dar, wobei der Schweregrad vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, der Ursache des GHD und dem Vorhandensein von Komorbiditäten abhängig ist [10]. Die Erkrankung ist durch eine Größe unterhalb des dritten Perzentil und einer geringen Wachstumsrate gekennzeichnet (Tabelle 3-2) [31]. Darüber hinaus kann die Erkrankung mit einem verzögerten Wachstum der Röhrenknochen, einem langsamen Zahndurchbruch, einer abdominalen oder zentralen Adipositas, einer verminderten Muskelmasse, gestörtem Haarwachstum und einer verzögerten Pubertät assoziiert sein [24, 25, 31-33].

Tabelle 3-2: Charakteristische Wachstumsraten bei GHD-Patienten in Abhängigkeit des Alters

| Altersgruppe | Wachstumsrate |
|---|-----------------|
| ≤ 4 Jahre | < 6 cm pro Jahr |
| 4 - 8 Jahre | < 5 cm pro Jahr |
| vor der Pubertät | < 4 cm pro Jahr |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [31] | |

Im Vergleich zu gesunden Personen weisen Kinder mit GHD zudem häufig ein schlechtes Blutfettprofil mit erhöhten Triglyzerid-, Gesamtcholesterin- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerten sowie niedrigeren High-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerten auf [33]. Diese stellen wiederum Marker für ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar [33].

Klinische Studien zeigten darüber hinaus, dass der GHD Auswirkungen auf die Struktur und Funktionalität des Gehirns haben kann [34, 35]. So erzielten Kinder mit GHD niedrigere Ergebnisse im IQ-Test und wiesen eine geringere sprachliche Auffassungsgabe sowie verringerte motorische Fähigkeiten im Vergleich zu Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs auf [35]. Diese Einschränkungen konnten mit einer abnormalen Dynamik der Hirnaktivitäten in den kognitiven, emotionalen und bewegungssteuernden Zentren in Zusammenhang gebracht werden [34].

Einfluss des Wachstumshormonmangels auf die Lebensqualität

Neben der beeinträchtigten Körpergröße und der begleitenden Symptomatik erfahren GHD-Patienten weitere Symptome wie Appetit-, Kraft- und Energielosigkeit, die weitreichende negative Auswirkungen auf den Alltag der Patienten ausüben [32]. Im Rahmen zahlreicher Studien wurde der Versuch unternommen, ein besseres Verständnis der Belastung von Kindern und Erwachsenen durch Kleinwuchs zu erlangen. Die Ergebnisse dieser Studien machten deutlich, dass Menschen mit Kleinwuchs im Vergleich zu Menschen mit normaler Statur eine schlechtere Lebensqualität haben [36]. Insbesondere bei Patienten mit GHD wird das tägliche Leben sowohl durch körperliche Aspekte als auch durch das emotionale und soziale Wohlbefinden beeinträchtigt [32]. So berichteten Patienten und ihre Betreuer in Interviews aufgrund der verschiedenen Symptome des GHD von mindestens einer körperlichen Beeinträchtigung mit negativen Auswirkungen auf das tägliche Leben. Hierbei erwiesen sich eine verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen und sportlichen Aktivitäten sowie das Erreichen von Gegenständen aufgrund der Kleinwüchsigkeit als die größten Auswirkungen in Bezug auf körperliche Aspekte [32]. Kinder mit GHD sind darüber hinaus oft besorgt darüber von Erwachsenen und anderen Kindern anders behandelt zu werden als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden oder aufgrund ihrer sichtbaren Kleinwüchsigkeit gehänselt und gemobbt werden [32]. Wiederholen sich diese negativen sozialen Erfahrungen tragen sie zu weiteren emotionalen Auswirkungen bei und lösen bei den Patienten das Gefühl aus anders als ihre Mitmenschen zu sein aus [32]. Ebenso wie bei den physischen Aspekten verbessert sich auch das Selbstwertgefühl und das emotionale Wohlbefinden der Patienten unter einer wirksamen Therapie, die das Wachstum verbessert und eine normale Körpergröße herstellt [32, 37, 38]. Die negativen Auswirkungen des GHD sind jedoch nicht nur auf die Patienten selbst beschränkt, sondern werden auch in Bezug auf die Eltern oder Betreuer deutlich. Dabei äußert sich die emotionale Belastung der Eltern in der Sorge um ihr Kind und in Wut oder Frustration über die Reaktionen anderer auf die Größe ihres Kindes [32].

Diagnose des Wachstumshormonmangels

Die Diagnose des GHD erfolgt anhand eines komplexen Prozesses, der neben einer umfassenden klinischen und auxologischen Untersuchung auch biochemische Tests sowie radiologische Untersuchungen umfasst (Abbildung 3-2) [28, 39]. Zunächst sollten hierbei andere endokrine, organische, chromosomale, syndromale, metabolische, ossäre und psychosoziale Ursachen der Wachstumsstörung ausgeschlossen werden [28]. Erste auxologische und klinische Kriterien für die Verdachtsdiagnose eines GHD bei Kindern und Jugendlichen sind reduzierte Wachstumsraten ($< P25$) und eine Abnahme der Körpergröße unter den Zielgrößenbereich. Hierbei ist zu beachten, dass ein pathologisches Wachstumsmuster prinzipiell unabhängig von der Körpergröße ist. Somit müssen Kinder mit einem pathologischen Wachstumsmuster nicht zwingend kleinwüchsig sein. Ihre Körpergröße kann auch im Normalbereich liegen [28]. Liegt ein auffälliges Wachstum der Patienten vor, erfolgt die Bestimmung der Skelettreife zum Nachweis einer Reifungsverzögerung im Vergleich zum chronologischen Alter. Eine Verzögerung der Skelettreife von mindestens einer Standardabweichung dient als Hinweis auf einen GHD [28]. Bevor schließlich invasive und komplexe hGH-Stimulationstests durchgeführt werden, sollten sowohl die Serum- als auch die Plasmakonzentrationen von IGF-1 und IGBP-3 bestimmt werden. Liegen die ermittelten Werte bei einem Standard Deviation Score (SDS) < -2 in Bezug auf das chronologische Alter, so ist ein GHD wahrscheinlich. IGF-1- und IGBP-3-Werte von > -1 SDS in Bezug auf das chronologische Alter machen einen GHD unwahrscheinlich. Dennoch kann auch bei solchen Werten ein GHD nicht vollständig ausgeschlossen werden [28]. Erst im Fall von IGF-1- und/oder IGFBP-3-Werten < -1 SDS wird die Durchführung eines hGH-Stimulationstests empfohlen, um die Verdachtsdiagnose GHD zu bestätigen [28]. In der Regel werden hierzu zwei verschiedene hGH-Stimulationstests an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt, da die pulsatile Freisetzung von hGH zu starken physiologischen Schwankungen führt, so dass Einzelbestimmungen möglicherweise nicht zu adäquaten Ergebnissen führen. Als Testsubstanzen werden Arginin, Clonidin, Glucagon oder Insulin eingesetzt. Bei Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko, bei Kindern mit Verdacht auf einen sehr schweren GHD oder bei Kindern mit Epilepsie können dagegen zwei Arginin-Stimulationstests an zwei verschiedenen Tagen für die Diagnose herangezogen werden. Die Ergebnisse des hGH-Stimulationstests bei Kindern und Jugendlichen gelten als pathologisch, wenn die höchste gemessene hGH-Konzentration weniger als $8 \mu\text{g/l}$ (ng/ml) beträgt [28]. Die Diagnose des GHD sollte gemäß der deutschen Diagnoseleitlinie nur dann gestellt werden, wenn alle der genannten Kriterien erfüllt sind [28].

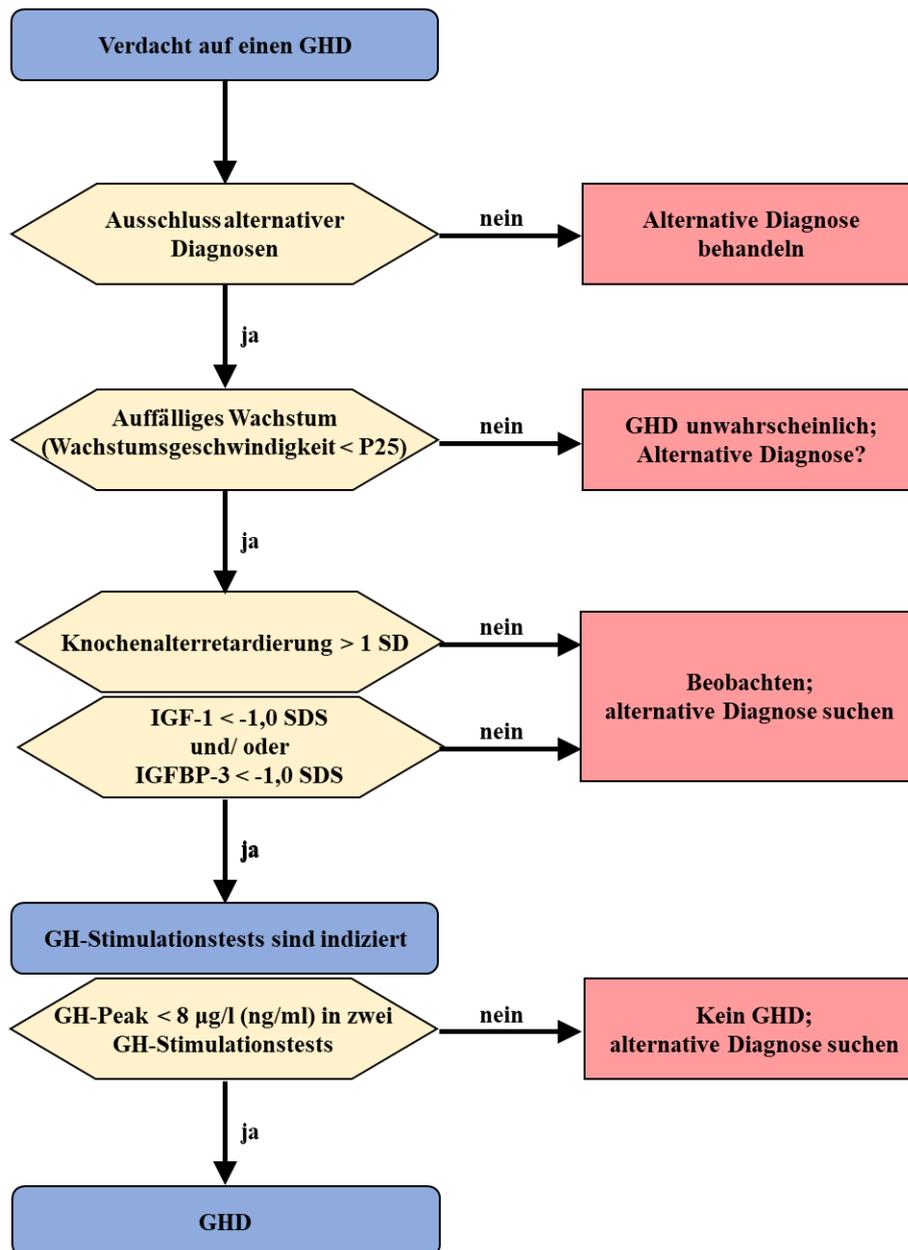


Abbildung 3-2: Diagnosealgorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf GHD.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (2022) [28]

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers handelt es sich um Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [40]. Die Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD empfehlen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien eine Therapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH; Somatropin-Präparate) [29, 39, 41, 42]. Die hierzu verfügbaren Präparate werden als subkutane Injektionen verabreicht [39, 43-50]. In der Regel wird die Behandlung des pädiatrischen GHD so lange aufrechterhalten, bis eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit auf unter 2 bis 2,5 cm pro Jahr festgestellt werden kann [51]. Entsprechend besteht die Notwendigkeit von Injektionen über viele Jahre hinweg. Um eine Normalisierung der Körpergröße in der Kindheit sowie das Erreichen der normalen Erwachsenengröße zu erreichen, sollte eine Behandlung mit Somatropin-Präparaten so bald wie möglich nach der Diagnosestellung eingeleitet werden [39].

Behandlung mit täglichen Somatropin-Präparaten

Der derzeitige Behandlungsstandard für Kinder mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD erfordert tägliche subkutane Injektionen eines Somatropin-Präparats (tägliches Somatropin), die entweder vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson am Abend verabreicht werden [39, 43-49]. Neben der Belastung durch die Erkrankung geht diese Form der Behandlung ebenfalls mit einer erheblichen Belastung für die Patienten und ihre Betreuer einher und kann die Therapieadhärenz beeinträchtigen [52-56]. Die Therapiebelastung wird im Folgenden näher erläutert.

Da Schmerzen zu den häufigsten und negativsten Erfahrungen von Kindern gehören, die sich einer medizinischen Therapie unterziehen müssen, stellen Injektionsschmerzen eine starke physische Belastung bei der Behandlung mit täglichen Somatropin-Präparaten dar [52, 53, 56]. Darüber hinaus tragen auch emotionale Auswirkungen der Therapie zur Belastung von GHD-Patienten bei, die sich in einem breiten Spektrum emotionaler Reaktionen äußern und unter anderem die Angst vor Injektionen, Scham über die Behandlung und Unzufriedenheit über die Häufigkeit der Injektionen einschließen [52, 53]. Die Anwendung täglich zu verabreichender Somatropin-Präparate stellt nicht nur für die Patienten eine Beeinträchtigung dar. Vielmehr erstreckt sich diese auf alle Familienmitglieder, die ebenfalls einen negativen Einfluss durch die Behandlung auf ihren Alltag sowie ihr Sozialleben erfahren [52]. So ist bekannt, dass die täglichen Injektionen Übernachtungen und Reiseaktivitäten erschweren, was neben der damit einhergehenden Belastung auch den Hauptgrund für verpasste Dosen der Medikation darstellt. Ursächlich hierfür sind eine Unvereinbarkeit mit dem Verabreichungszeitpunkt der Injektionen oder die Notwendigkeit die Logistik, die mit einer Verabreichung

außerhalb des Zuhauses einhergehen, zu berücksichtigen [52, 53]. Hierbei gilt es bei Präparaten zur Behandlung des GHD den Aufwand durch die Lagerung und die Notwendigkeit einer Kühlung zu berücksichtigen, da die meisten täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparate bei Raumtemperatur nur eine kurze Haltbarkeit von bis zu einem Monat aufweisen [43-50]. Eine Notwendigkeit zur Rekonstitution der Präparate zählt ebenfalls zu den Schwierigkeiten bei der Organisation von Reisen und Übernachtungen. Entsprechend werden GHD-Behandlungen in der Handhabung oft als schwierig empfunden [43-50]. Selbst zuhause stellt die Bewältigung des täglichen Behandlungsplans eine Unterbrechung des Alltags dar und kann sogar weiter verstärkt werden, wenn eine emotionale Vorbereitung der Kinder auf die Verabreichung der Injektion notwendig ist [52]. Folglich stellen sowohl die Belastung durch die Behandlung als auch die Benutzerfreundlichkeit wichtige Aspekte für die Einhaltung der Therapie dar. Dies ist insbesondere zu beachten, da der therapeutische Nutzen der Behandlung nicht unmittelbar eintritt und die Behandlung oder Therapieadhärenz durch eine geringe Motivation gefährdet werden kann [52, 57]. So führen die Hürden der täglichen Behandlung dazu, dass bis zu 85 % der Patienten die Therapie nicht adäquat einhalten [58]. Dabei steigt das Risiko für eine verminderte Therapieadhärenz mit der Dauer der Behandlung [58-60]. Im Vergleich zu Patienten, die ihre verordnete Therapie vollständig einhalten, führt eine verminderte Therapieadhärenz bereits bei einer durchschnittlichen Anzahl von mindestens einer ausgelassenen Dosis pro Woche über einen Zeitraum von nur vier Monaten zu einer beeinträchtigten Wirksamkeit der Therapie, was sich in einem verringerten linearen Wachstum äußert [56].

Behandlung mit wöchentlichen Somatotropin-Präparaten

Um die Belastung für den Patienten sowie die Eltern/Betreuer zu vermindern und somit den Erfolg der Behandlung zu verbessern, wurde von behandelnden Ärzten der Bedarf geäußert die Injektionshäufigkeit zu reduzieren [55]. Entsprechend wurden verschiedene Versuche unternommen, langwirksame Somatotropin-Präparate (Long-Acting Growth Hormone, LAGH) zu entwickeln, die die Therapieadhärenz verbessern und die Injektionsfrequenz reduzieren sollen [55, 61, 62].

Im April 2022 wurde in Deutschland das einmal wöchentlich zu verabreichende, permanent modifizierte Somatotropin-Analogon Somatrogon (Ngenla[®]) eingeführt. Die verlängerte Halbwertszeit von Somatrogon wird durch die permanente Fusion von drei Kopien des C-terminalen Peptids (CTP) der β -Kette des humanen Choriongonadotropins (hCG) an ein rekombinantes Somatotropin erzielt [50, 63]. Somapacitan (Sogroya[®]), ein LAGH-Präparat, das über eine sehr starke, jedoch reversible Bindung (> 99 % gebundener Wirkstoff) [64] an endogenes Albumin eine Verlängerung der Halbwertszeit erreicht, erhielt am 31. März 2021 die Zulassung zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit GHD [65]. Am 24. Juli 2023 folgte die Indikationserweiterung für die Anwendung bei Kindern mit GHD ab einem Alter von drei Jahren [66, 67]. Zum aktuellen Zeitpunkt wurde Somapacitan jedoch noch nicht auf dem deutschen Markt eingeführt. Darüber hinaus wurden weitere LAGH-Präparate in Form von permanenten Fusionsproteinen entwickelt, die beispielsweise Albumin, maßgeschneiderte Immunglobulinfragmente oder das extrazelluläre GH-Bindeprotein des GH-Rezeptors nutzen [62].

Solche Fusionsproteine sind zwar in der Lage die Halbwertszeit zu verlängern und den Abbau des fusionierten Somatotropin zu verlangsamen, können jedoch das Molekulargewicht des resultierenden Moleküls drastisch erhöhen, was die Penetration des Gewebes beeinträchtigt. Dies vermindert ihre Wirksamkeit im Fettgewebe oder der Wachstumsplatte [62]. In Folge ist es möglich, dass große Fusionsproteine zwar die Bildung von IGF-1 in der Leber stimulieren können, jedoch nicht in der Lage sind, die Lipolyse im Fettgewebe zu aktivieren oder den Eintritt von ruhenden Chondrozyten in die Wachstumsplatte zu fördern. Mit anderen Worten, ein Gleichgewicht zwischen hGH und IGF-1 kann durch die Therapie mit großen Fusionsproteinen möglicherweise nicht erreicht werden. Somit können diese Fusionsproteine eine Reaktion hervorrufen, die eher charakteristisch für einen IGF-1 dominierten Effekt ist. Entsprechend fehlt hierbei der positive Einfluss auf das Wachstum und die Normalisierung der Fettmassenverteilung, der für Somatotropin charakteristisch ist [62, 68]. So wurde bei Patienten, die das LAGH-Präparat Somatrogen erhielten, eine Erhöhung des Körpergewichtsindex (Body Mass Index; BMI) beobachtet, während der BMI bei Somatotropin behandelten Patienten abnahm. Eine Zunahme des BMI konnte zudem bei einem Behandlungswechsel der Somatotropin behandelten Patienten zu einer Therapie mit Somatrogen festgestellt werden [69]. Bei erwachsenen Patienten, die mit Somapacitan behandelt wurden, konnte eine Unterlegenheit bezüglich der Veränderung des prozentualen Körperfettanteils gegenüber täglich verabreichtem Somatotropin festgestellt werden [70]. Dies weist darauf hin, dass im Fall von Somapacitan ebenfalls eine verminderte Penetration des Gewebes vorliegt.

Darüber hinaus sind in Bezug auf einige LAGH-Präparate, die auf einer permanenten Fusionsproteintechnologie basieren, Sicherheitsbedenken aufgekommen. So ist die permanente Modifizierung des Somatotropinmoleküls mit dem Risiko einer deutlichen immunogenen Reaktion (z. B. Anti-Drug-Antikörper) verbunden, wie es bereits bei anderen LAGH-Präparaten beobachtet wurde [69]. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer Bildung neutralisierender Antikörper führen, wodurch eine weitere Therapie mit täglich zu verabreichenden Somatotropin- oder LAGH-Präparaten nicht mehr möglich sein könnte [61, 62].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Lonapegsomatropin

Eine Normalisierung der Körpergröße sowie eine altersgerechte Entwicklung von Kindern mit GHD kann durch eine Substitutionstherapie mit Somatropin-Präparaten erreicht werden. Die derzeitige Standardtherapie erfordert jedoch tägliche subkutane Injektionen, was eine erhebliche Belastung für die Patienten und ihre Betreuungspersonen darstellt und zu einer verringerten Therapieadhärenz und somit zu einer nicht optimalen Wirksamkeit der Therapie führt [52, 56, 58].

Lonapegsomatropin wird als langwirksames Prodrug einmal wöchentlich subkutan verabreicht und besteht aus einer Muttersubstanz, dem Somatropin, das über einen proprietären TransCon-Linker transient an einen Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Polymerträger gebunden ist [71]. Es wurde speziell so konzipiert, dass eine Verabreichung einmal pro Woche ausreichend ist, wodurch die Anzahl der benötigten Injektionen erheblich verringert wird. Folglich wird erwartet, dass die Behandlung mit Lonapegsomatropin die Therapieadhärenz verbessert und viele der physischen und emotionalen Therapiebelastungen, die mit täglichen Injektionen einhergehen, verringert [24, 52, 71]. Im Gegensatz zu anderen LAGH-Präparaten ermöglicht die innovative Technologie des TransCon-Linkers die Freisetzung von vollständig aktivem und unmodifiziertem Somatropin, das in seiner Struktur und Aminosäuresequenz identisch mit dem endogenen hGH ist. Durch diese einzigartige Eigenschaft, kann davon ausgegangen werden, dass das freigesetzte Somatropin in die Zielgewebe, einschließlich der Wachstumsplatte, diffundieren, dort direkt wirken und darüber hinaus die lokale IGF-1-Produktion stimulieren kann. Entsprechend ist Lonapegsomatropin in der Lage den pathologischen Mangel an hGH bei Patienten mit GHD effizient auszugleichen [69].

Die Wirksamkeit einer Behandlung, die der Patient durch eine Steigerung des Wachstums erlebt, ist ein wichtiger Faktor für die Verringerung der emotionalen Belastung durch die Behandlung, und folglich für die Akzeptanz der Behandlung bei Kindern. Sie ist häufig mit einer offensichtlichen und sichtbaren Verbesserung durch die Behandlung verbunden [52]. Die Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg/Woche) wurde im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Genotropin® bzw. Norditropin® 0,034 mg Somatropin/kg/Tag \triangleq 0,24 mg Somatropin/kg/Woche) nachgewiesen. Hierbei konnte im Rahmen der randomisierten und kontrollierten Studien heiGHt und CT-301-CN ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der jährlichen Wachstumsrate und der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) zugunsten von Lonapegsomatropin nach nur 26 Wochen gezeigt werden. Dieser Behandlungsvorteil wurde bis zum Ende der 52-wöchigen Studie aufrecht erhalten [72, 73]. Dieser Vorteil lässt sich durch die anhaltende Exposition gegenüber Somatropin im Blutstrom nach einer Verabreichung von Lonapegsomatropin erklären, die zu einer verbesserten Diffusion des Somatropins in das periphere Gewebe, einschließlich der Wachstumsplatte, führt. Somit trägt der frühe Eintritt des Therapieeffekts von Lonapegsomatropin, neben der verringerten Injektionsfrequenz, zusätzlich zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz und damit zum Erreichen einer normalen Erwachsenengröße bei.

Durch die verlängerte Expositionszeit einhergehend mit der verstärkten Diffusion in die Wachstumsplatte, kann im Vergleich zu täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparaten wie Genotropin® oder Norditropin®, eine stärkere Wachstumssteigerung bewirkt werden. Gleichzeitig wird durch die verlängerte Exposition und Diffusion lokal mehr IGF-1 generiert. Darüber hinaus weist Lonapegsomatropin ein Sicherheitsprofil auf, das mit dem der täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparate vergleichbar ist. Zudem konnten auch unter Langzeitbedingungen keine medikamenten-spezifischen, neutralisierenden Antikörper bei der Verwendung von Lonapegsomatropin nachgewiesen werden [72-75]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lonapegsomatropin konnte darüber hinaus durch die 26-wöchige Studie CT-302 (fliGHt) sowie die Langzeitstudie CT-301ext (enliGHten) bestätigt werden [76, 77].

Lonapegsomatropin wird in einer bei Raumtemperatur stabilen Zweikammerpatrone zur Verwendung mit einem proprietären Autoinjektor geliefert, die sowohl Lonapegsomatropin in Pulverform als auch die benötigte Menge des Lösungsmittels zur Rekonstitution enthält. Auf diese Weise gestaltet sich die Vorbereitung der Injektionslösung und die anschließende Applikation besonders benutzerfreundlich. Die Zweikammerpatrone mit Lonapegsomatropin weist eine Haltbarkeit von bis zu sechs Monaten bei maximal 30°C auf [40]. Somit übertrifft die Haltbarkeit von Lonapegsomatropin bei Raumtemperatur die Haltbarkeit der aktuell verfügbaren täglichen Somatotropin-Präparate sowie des wöchentlichen, permanent modifizierten Somatotropin-Analogen Somatrogen, die auf eine Kühlung angewiesen sind [43-50]. Dies reduziert den Lageraufwand und ermöglicht den Anwendern eine größere Flexibilität, insbesondere wenn sie nicht zu Hause sind.

Zusammenfassend bietet Lonapegsomatropin durch seine einzigartige Bindungstechnologie (TransCon-Linker) eine wirksame und sichere Behandlung für Kinder und Jugendliche mit GHD. Die wöchentliche Behandlung mit Lonapegsomatropin führt zu einer erheblichen Reduktion der Krankheitslast und ermöglicht es den Patienten eine normale Erwachsenengröße zu erreichen. Durch die transiente Bindungstechnologie wird ein zum endogenen Hormon struktur- und sequenzidentisches Somatotropin freigesetzt, das die physiologische Funktion des endogenen hGH übernehmen kann. Auch das Sicherheitsprofil von Lonapegsomatropin entspricht dem eines täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparats. Eine Bildung neutralisierender Antikörper wie bei permanent modifizierten Fusionsproteinen konnte nicht beobachtet werden [69, 72]. Darüber hinaus verringert die Behandlung mit Lonapegsomatropin auch die alltagseinschränkende Therapiebelastung der Patienten und ihrer Betreuungspersonen durch die Reduktion der Injektionsfrequenz. Auf diese Weise ermöglicht Lonapegsomatropin eine Behandlung, die die Therapieadhärenz erhöht und die Lebensqualität der gesamten Familie verbessert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Beim GHD handelt es sich um eine seltene Erkrankung [23, 78]. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung liegen nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vor. Darüber hinaus variieren die zugrundeliegende Methodik, die Stichprobengröße sowie der Zeitraum der Erhebung teils erheblich zwischen den einzelnen Studien [79-85]. Da für Deutschland zudem lediglich regionale Daten aus Baden-Württemberg und Bayern im Rahmen von epidemiologischen Analysen erfasst wurden, erfolgte für das vorliegende Dossier die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von GHD-Patienten und die Quantifizierung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin basierend auf Medikationsdaten von bundesweit eingelösten Rezepten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Eine Übersicht über Literaturangaben zur europäischen Prävalenz und Inzidenz des GHD ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Europäische Erhebungen zur Prävalenz variieren zwischen 1,09 bis 9,44 Fällen pro 10.000 Einwohner. Die verfügbaren Daten zur Inzidenz des GHD umfassen eine Spanne von 0,170 bis 2,49 Fällen pro 10.000 Einwohner.

Tabelle 3-3: Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz des GHD

| Publikation zur Studie | Region | Prävalenz/Inzidenz pro 10.000 Einwohner |
|------------------------------|-------------|---|
| Prävalenz^a | | |
| Vimpani 1977 | UK | 2,69 [1,23 - 4,16] |
| Hilken 2001 | UK | 1,09 [1,03 - 1,15] |
| Audi 2002 | Spanien | 4,29 [4,16 - 4,41] |
| Thomas 2004 | Belgien | 1,75 [1,58 - 1,93] |
| Migliaretti 2006 | Italien | 9,44 [8,68 - 10,19] |
| Stochholm 2006 | Dänemark | 2,82 [2,75 - 2,88] |
| Schweizer 2010 | Deutschland | 4,79 [4,59 - 4,99] |

| Publikation zur Studie | Region | Prävalenz/Inzidenz pro 10.000 Einwohner |
|---|-------------|---|
| Inzidenz | | |
| Migliaretti 2006 | Italien | 1,86 - 2,49 |
| Stochholm 2006 | Dänemark | 0,258 für Jungen 0,170 für Mädchen |
| Schweizer 2010 | Deutschland | 0,347 |
| <p>a: In Fällen, in denen lediglich eine Information zur Inzidenz aus den genannten Publikationen hervorging erfolgte die Berechnung der Prävalenz wie folgt: $\text{Prävalenz} = \text{Inzidenzrate} \times \text{durchschnittliche Behandlungsdauer}$. Hierbei wurde die Behandlungsdauer anhand der Publikationen von Stochholm (2006) und Schweizer (2010) bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [23, 79-85]</p> | | |

Beschreibung der Datenbank

Die Erhebung der Prävalenz und Inzidenz des GHD in Deutschland erfolgte anhand anonymisierten Patientendaten der IQVIA™ Longitudinal Prescription (LRx-) Datenbank. Diese umfasst ca. 80 % aller von den GKV erstatteten Verordnungen in Deutschland und enthält Informationen wie Alter und Geschlecht des Patienten sowie das Fachgebiet des verordnenden Arztes, die Region, in der das Rezept ausgestellt wurde, und detaillierte Informationen über die verordnete Therapie auf Patientenebene [86-88].

Da die Datenbank die GKV-Verordnungen in Deutschland nicht vollumfänglich beinhaltet, wurden die bestimmten Patientenzahlen der Prävalenz auf die PharmaScope Units hochgerechnet. Die PharmaScope-Datenbank beinhaltet Informationen über die Anzahl der national verordneten Dosen innerhalb des gesetzlichen und privaten Krankenversicherungssektors in Deutschland ohne Informationen über Geschlecht, Alter oder andere Variablen. Für die von den GKV erstatteten Dosen werden hierfür Daten aus allen relevanten deutschen Apothekenrechenzentren erfasst [89, 90].

Beschreibung des Analyseansatzes

Die Analyse der anonymisierten Daten in der LRx-Datenbank wurde durch IQVIA™ durchgeführt und ausgewertet. Die Abfrage der Datenbank erfolgte am 15.02.2023. Für die Analyse wurden Daten der Kalenderjahre 2015 bis 2022 herangezogen, um die Ein-Jahres-Prävalenz und die Ein-Jahres-Inzidenz des GHD in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2022 zu bestimmen. Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich Ein-Jahres-Prävalenz bzw. der Ein-Jahres-Inzidenz wurden die Ergebnisse mittels linearer Regression bis in das Jahr 2027 fortgeschrieben [90].

Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz

Für die Herleitung der Prävalenz der GHD wurden folgende Herleitungsschritte definiert:

Herleitungsschritt 1

Im ersten Schritt der Herleitung wurde die Population auf diejenigen Patienten innerhalb des Datensatz der LRx-Datenbank eingeschränkt, für die mindestens zwei Rezepte abgerechnet wurden.

Herleitungsschritt 2

In Herleitungsschritt 2 wurde der Patientenpool aus Herleitungsschritt 1 auf diejenigen Patienten eingeschränkt, für die mindestens ein eingelöstes Rezept über eine Verordnung von Somatropin-Präparaten oder Mecasermin-Präparaten vorlag.

Herleitungsschritt 3

Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:

- Patienten mit zusätzlichen Verordnungen von Mecasermin-Präparaten
- Patienten ohne Altersangabe
- Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren
- Patienten, die ihre letzte Verordnung von Somatropin-Präparaten im Jahr 2019 erhielten
- Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von < 183 Tagen

Herleitungsschritt 4

In Herleitungsschritt 4 wurden diejenigen Patienten aus Herleitungsschritt 3 eingeschlossen, die im Jahr 2022 eine Verschreibung von Somatropin-Präparaten erhielten.

Herleitungsschritt 5

In Herleitungsschritt 5 wurde Patienten im Alter von < 3 Jahren ausgeschlossen, da Lonapegsomatropin in dieser Population nicht zugelassen ist [40].

Herleitungsschritt 6

In Herleitungsschritt 6 erfolgte die Hochrechnung der identifizierten Patienten auf die Anzahl der deutschen GKV-Patienten. Hierzu wurde anhand aller Packungen von Somatropin und Somatrogen innerhalb der PharmaScope-Datenbank sowie der LRx-Datenbank im entsprechenden Analysejahr ein Hochrechnungsfaktor berechnet.

Herleitungsschritt 7

Da Somatropin in mehreren Indikationen eingesetzt wird, erfolgte in Herleitungsschritt 7 die Bestimmung des Anteils derjenigen Patienten aus Herleitungsschritt 6 mit einem GHD [43-49, 90]. Auf Basis einer vorangegangenen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von Lonapegsomatropin wurde hierbei ein prozentualer Anteil von 56,28 bis 64,50 % an GHD-Patienten angewendet. Dieser wurde anhand von vier internationalen, nicht interventionellen, präparatspezifischen Studien bestimmt, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden [91, 92].

Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz

Die Herleitung der Inzidenz erfolgte zunächst anhand der gleichen Kriterien, wie für die Prävalenz beschrieben. Darüber hinaus wurden Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Beobachtung in der Datenbank als Inzident gewertet [90].

Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der prävalenten und inzidenten GKV-Patienten mit GHD für das Jahr 2022 wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Hierfür wurde die folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{GHD-Patienten in der GKV (2022)}}{\text{Patienten in der GKV (2022)}} * \text{Bevölkerungsstand (2022)}$$

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden den Daten des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) entnommen (Bevölkerungsstand 31.12.2022: 84.358.845 Einwohner) [93]. Für die Anzahl der GKV-Patienten wurden die Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) herangezogen (Stand Dezember 2022: 74.271.046 Versicherte) [94].

Berechnung der Prävalenz- und Inzidenzrate pro 10.000

Die Prävalenz- und Inzidenzraten für Patienten mit GHD pro 10.000 Einwohner für das Jahr 2022 wurden anhand folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{GHD-Patienten in der GKV (2022)}}{\text{Patienten in der GKV (2022)}} * 10.000$$

Beschreibung der Prävalenz der GHD

Die Prävalenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung, sowie für die GKV-Population sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz des GHD zu analysieren, wurde zudem eine Aufteilung nach Alter sowie nach Geschlecht vorgenommen. Die Darstellung der resultierenden Daten erfolgt in Tabelle 3-5.

Tabelle 3-4: 1-Jahres-Prävalenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population im Jahr 2022 im Jahr 2022

| Population | Anzahl an GHD-Patienten |
|---|--------------------------------|
| GHD-Patienten in der GKV-Population | 5.198 - 5.958 |
| GHD-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung ^a | 5.904 - 6.767 |
| GHD-Patienten pro 10.000 Einwohner | 0,7 - 0,8 |
| a: Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand des DESTATIS (Stand 31.12.2022: 84.358.845) sowie der Anzahl der GKV-Versicherten gemäß des BMG (Stand Dezember 2022: 74.271.046). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [90, 93-95] | |

Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz des GHD – alters- und geschlechtsspezifische Verteilung für die GKV-Population im Jahr 2022

| | GHD-Patienten in der GKV-Population |
|---|--|
| Nach Alter (in Jahren) | |
| 3 | 71 - 82 |
| 4 | 116 - 133 |
| 5 | 215 - 247 |
| 6 | 287 - 329 |
| 7 | 336 - 386 |
| 8 | 375 - 429 |
| 9 | 397 - 455 |
| 10 | 452 - 518 |
| 11 | 471 - 540 |
| 12 | 482 - 552 |
| 13 | 528 - 605 |
| 14 | 532 - 610 |
| 15 | 426 - 489 |
| 16 | 318 - 365 |
| 17 | 190 - 218 |
| Nach Geschlecht | |
| männlich | 2.660 - 3.049 |
| weiblich | 1.673 - 1.917 |
| unbekannt | 865 - 992 |
| Summe | 5.198 - 5.958 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [90] | |

Anhand der Analyse der LRx-Datenbank ergibt sich eine Anzahl von 5.198 bis 5.958 prävalenten Patienten mit GHD in der GKV-Population bzw. von 5.904 bis 6.767 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung. Hieraus ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,7 bis 0,8 GHD-Patienten pro 10.000 Einwohnern (Tabelle 3-4).

Die Prävalenz des GHD wird in der Literatur mit 1,09 bis 9,44 Fällen pro 10.000 Einwohner angegeben [80, 83]. Die hier vorgelegten Daten auf Basis von Verschreibungsdaten unterschreiten diese Spanne. Hierbei sind jedoch das Alter der Daten aus der Literatur sowie methodische Unterschiede zwischen den publizierten Werten und der vorgelegten Analyse der Patientenzahlen zu berücksichtigen, die einen Vergleich zwischen den Werten erschweren.

Die Validität der vorgelegten Daten wird durch eine epidemiologische Analyse gestützt, die kürzlich im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegt wurde. Hierbei wurde eine Anzahl von 5.711 bis 6.546 prävalenten GHD-Patienten in der GKV für das Analysejahr 2019 berichtet [91, 92].

Durch die Analyse der Verschreibungsdaten zeigte sich ein Anstieg der Prävalenz des GHD bei Kindern im Alter zwischen 3 und 14 Jahren von 71 bis 82 Patienten auf 532 bis 610 Patienten in der GKV-Population. Ab dem 15. Lebensjahr zeigt sich eine Abnahme der Prävalenz (Tabelle 3-5).

Mit 2.660 bis 3.049 männlichen gegenüber 1.673 bis 1.917 weiblichen Patienten, ist ein deutlich höherer Anteil männlicher Patienten zu beobachten (Tabelle 3-5). Es ist davon auszugehen, dass hierbei ein ähnlicher Effekt vorliegt, wie er in den USA bereits für Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs berichtet wurde. Hierbei zeigte eine groß angelegte Analyse keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Prävalenz einer Körpergröße von $< -2,25$ Standardabweichungen (SD), welche den Schwellenwert für den idiopathischen Kleinwuchs darstellt. Im Gegensatz hierzu zeigen jedoch alle Registerdaten aus den USA, dass mehr männliche als weibliche Patienten eine entsprechende Behandlung erhalten [96]. Das Vorliegen einer geschlechtsspezifischen Verzerrung in der Behandlung einer beeinträchtigten Körpergröße wird zudem durch eine Umfrage anhand von hypothetischen Fallbeispielen unter US-amerikanischen pädiatrischen Endokrinologen deutlich, bei der unter identischen Bedingungen eine Behandlung eher für Jungen als für Mädchen empfohlen wurde [97, 98]. Zudem werden etwa doppelt so viele Jungen wie Mädchen für eine Untersuchung der Kleinwüchsigkeit bei pädiatrischen Endokrinologen vorstellig [96, 99].

Beschreibung der Inzidenz des GHD

Die Inzidenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung, sowie für die GKV-Population sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz des GHD zu analysieren, wurde zudem eine Aufteilung nach Alter sowie nach Geschlecht vorgenommen. Die Darstellung der resultierenden Daten erfolgt in Tabelle 3-7.

Tabelle 3-6: 1-Jahres-Inzidenz des GHD für die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population im Jahr 2022

| Population | Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem GHD |
|--|---|
| Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV-Population | 684 - 783 |
| Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der deutschen Gesamtbevölkerung ^a | 776 - 890 |
| Patienten mit neu diagnostiziertem GHD pro 10.000 Einwohner | 0,09 - 0,11 |
| <p>a: Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand des DESTATIS (Stand 31.12.2022: 84.358.845) sowie der Anzahl der GKV-Versicherten gemäß des BMG (Stand Dezember 2022: 74.271.046).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [90, 93-95]</p> | |

Tabelle 3-7: 1-Jahres-Inzidenz des GHD – alters- und geschlechtsspezifische Verteilung für die GKV-Population im Jahr 2022

| | Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV-Population |
|-------------------------------|---|
| Nach Alter (in Jahren) | |
| 3 | 21 - 24 |
| 4 | 53 - 61 |
| 5 | 109 - 125 |
| 6 | 84 - 97 |
| 7 | 55 - 63 |
| 8 | 59 - 68 |
| 9 | 49 - 56 |
| 10 | 52 - 59 |
| 11 | 49 - 56 |
| 12 | 33 - 38 |
| 13 | 40 - 45 |
| 14 | 38 - 44 |
| 15 | 30 - 35 |
| 16 | 9 - 10 |
| 17 | 3 |

| | Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV-Population |
|---|---|
| Nach Geschlecht | |
| männlich | 318 - 364 |
| weiblich | 233 - 267 |
| unbekannt | 133 - 153 |
| Summe | 684 - 783 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [90] | |

Anhand der Analyse der LRx-Datenbank ergibt sich eine Anzahl von 684 bis 783 Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV-Population bzw. 776 bis 890 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung. Hieraus ergibt sich eine Inzidenzrate von 0,09 bis 0,11 neu diagnostizierten GHD-Patienten pro 10.000 Einwohner (Tabelle 3-6). Durch die Analyse der Verschreibungsdaten zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz des GHD bei Kindern im Alter zwischen drei und fünf Jahren von 21 bis 24 auf 109 bis 125 neu diagnostizierter Patienten in der GKV-Population an. Ab dem sechsten Lebensjahr nimmt die Inzidenz dagegen stetig ab (Tabelle 3-7). Mit 318 bis 364 männlichen gegenüber 233 bis 267 weiblichen Patienten, ist ebenso wie bei der Prävalenz ein deutlich höherer Anteil männlicher Patienten mit neu diagnostizierter GHD zu beobachten (Tabelle 3-7). Die Inzidenz des GHD wird in der Literatur mit 0,170 bis 2,49 Fällen pro 10.000 Einwohnern beziffert [83, 84]. Ebenso wie die ermittelte Prävalenz liegt auch die Inzidenz mit 0,09 bis 0,11 Fällen pro 10.000 Einwohnern unterhalb der publizierten Werte.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz

Die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz beinhaltet gewisse Unsicherheiten, die auf der Art der Erhebung beruhen. Durch die Nutzung der Verschreibungsdaten können Patienten identifiziert werden, welche aufgrund einer ärztlichen Diagnose ein Somatotropin-Präparat verschrieben bekommen haben. Da diese jedoch neben dem GHD auch in weiteren Indikationen eingesetzt werden, wurde in der vorliegenden Studie der Anteil der GHD-Patienten anhand eines publizierten Hochrechnungsfaktors auf Basis von vier internationalen, nicht interventio-nellen, präparatspezifischen Studien geschätzt [91, 92]. Aus diesem Grund wurde die beschriebene Unsicherheit im Rahmen der Herleitung in Form einer Spanne berücksichtigt. Da bei der Verwendung von Verschreibungsdaten Patienten mit einer GHD-Diagnose unberücksichtigt bleiben, die keine Behandlung mit Somatotropin-Präparaten erhalten ergibt sich eine weitere Unsicherheit. Durch den Einschluss von Patienten mit einer einmaligen Verordnung von Somatotropin-Präparaten kann darüber hinaus bei der vorgelegten Analyse potenziell eine Überschätzung der Inzidenz und Prävalenz vorliegen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trendberechnung zur Prävalenz und Inzidenz

Analog zu der Vorgehensweise für die Bestimmung der Prävalenz und Inzident des GHD im Jahr 2022 wurden ebenfalls die Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2019 bis 2022 ermittelt. Um die Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2023 bis 2027 abzuschätzen, erfolgte eine Fortschreibung mittels linearer Regression auf Basis der Daten für die Jahre 2019 bis 2022 [90].

Berechnung der Prävalenz- und Inzidenzrate pro 10.000

Die Prävalenz- und Inzidenzraten für Patienten mit GHD pro 10.000 Einwohner für die Analysejahre 2019 bis 2022 wurden anhand folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{GHD-Patienten in der GKV (im Analysejahr)}}{\text{Patienten in der GKV (im Analysejahr)}} * 10.000$$

Beschreibung der Trendberechnung zur Prävalenz und Inzidenz

Die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des GHD sind nachfolgend in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-8: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in Deutschland

| Jahr | Anzahl an GHD-Patienten in der GKV | | Anzahl an GHD-Patienten in der GKV (Fälle pro 10.000 Einwohner) ^a | |
|--|------------------------------------|--------------|---|--------------|
| | Untere Spanne | Obere Spanne | Untere Spanne | Obere Spanne |
| Ergebnisse der Analyse der LRx-Datenbank | | | | |
| 2019 | 5.436 | 6.230 | 0,74 | 0,85 |
| 2020 | 5.406 | 6.196 | 0,74 | 0,85 |
| 2021 | 5.355 | 6.137 | 0,73 | 0,84 |
| 2022 | 5.198 | 5.958 | 0,70 | 0,80 |
| Voraussichtliche Entwicklung^b | | | | |
| 2023 | 5.158 | 5.911 | - | - |
| 2024 | 5.081 | 5.823 | - | - |
| 2025 | 5.004 | 5.735 | - | - |
| 2026 | 4.928 | 5.648 | - | - |
| 2027 | 4.851 | 5.560 | - | - |
| <p>a: Die Berechnung erfolgte auf Basis der Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV sowie der Gesamtzahl der Versicherten in der GKV (Gesamtzahl der GKV-Versicherten: 2019: 73.052.555, 2020: 73.274.131, 2021: 73.294.342, 2022: 74.271.046).</p> <p>b: Die Daten zur voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2027 wurden mittels linearer Regression auf Basis der Jahre 2019 bis 2022 fortgeschrieben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [90, 94, 95, 100-102]</p> | | | | |

Tabelle 3-9: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in Deutschland

| Jahr | Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV | | Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV (Fälle pro 10.000 Einwohner) ^a | |
|--|---|--------------|---|--------------|
| | Untere Spanne | Obere Spanne | Untere Spanne | Obere Spanne |
| Ergebnisse der Analyse der LRx-Datenbank | | | | |
| 2019 | 827 | 948 | 0,11 | 0,13 |
| 2020 | 808 | 926 | 0,11 | 0,13 |
| 2021 | 741 | 850 | 0,10 | 0,12 |
| 2022 | 684 | 783 | 0,09 | 0,11 |
| Voraussichtliche Entwicklung^b | | | | |
| 2023 | 641 | 734 | - | - |
| 2024 | 591 | 678 | - | - |
| 2025 | 542 | 621 | - | - |
| 2026 | 492 | 564 | - | - |
| 2027 | 442 | 507 | - | - |
| <p>a: Die Berechnung erfolgte auf Basis der Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem GHD in der GKV sowie der Gesamtzahl der Versicherten in der GKV (Gesamtzahl der GKV-Versicherten: 2019: 73.052.555, 2020: 73.274.131, 2021: 73.294.342, 2022: 74.271.046).</p> <p>b: Die Daten zur voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2027 wurden mittels linearer Regression auf Basis der Jahre 2019 bis 2022 fortgeschrieben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [90, 94, 95, 100-102]</p> | | | | |

Auf Basis der dargestellten Prognose deutet sich eine Abnahme der Prävalenz und Inzidenz des GHD bis 2027 an. Eine solche Abnahme lässt sich jedoch mit biologischen Ursachen nicht erklären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass eine Verzerrung aufgrund der COVID-19-Pandemie, die offiziell am 11.03.2020 durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) ausgerufen wurde, vorliegt. In der Konsequenz hat sich die medizinische Versorgung in Deutschland stark verändert, so dass selbst bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen ein Rückgang der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen zu beobachten war [103].

Da keine Faktoren in der Entstehung der Erkrankung zu erkennen sind, welche die Abnahme der Prävalenz und Inzidenz erklären könnte, wird von einer gleichbleibenden Patientenpopulation ausgegangen. Dieser Verlauf wird zudem durch Versorgungsdaten der Jahre 2017 bis 2019 unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung nahegelegt [92].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Lonapegsomatropin (Skytrofa®) Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstums- hormons (GHD) | 5.904 - 6.767 | 5.198 - 5.958 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [90, 95] | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin erfolgte analog zu der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz mithilfe der LRx-Datenbank.

Hochrechnung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Lonapegsomatropin für das Jahr 2022 wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Hierfür wurde die folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{GHD-Patienten in der GKV (2022)}}{\text{Patienten in der GKV (2022)}} * \text{Bevölkerungsstand (2022)}$$

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 31.12.2022: 84.358.845) [93]. Für die Anzahl der GKV-Patienten wurden die Daten des BMG herangezogen (Stand Dezember 2022: 74.271.046) [94].

Ergebnis der Herleitung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin

Die Zielpopulation von Lonapegsomatropin umfasst Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [40]. Die aus der oben beschriebenen Herleitung resultierende Anzahl an entsprechenden Patienten ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Lonapegsomatropin im Jahr 2022

| Herleitungsschritt | Population | Anzahl der Patienten |
|---|--|-----------------------------|
| 1 | Studienpool der LRx-Datenbank | ca. 43 Mio. |
| 2 | Patienten mit min. einer Verschreibung von Somatropin- oder Mecasermin-Präparaten | 21.965 |
| 3 | Ausschluss folgender Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit zusätzlichen Verordnungen von Mecasermin-Präparaten • Patienten ohne Altersangabe • Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren • Patienten, die ihre letzte Verordnung von Somatropin-Präparaten im Jahr 2019 erhielten • Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von < 183 Tagen | 9.324 |
| 4 | Patienten im Jahr 2022 | 7.356 |
| 5 | Ausschluss von Patienten < 3 Jahren | 7.216 |
| 6 | Kinder und Jugendliche im Alter von 3 - 18 Jahre mit Wachstumsstörung in der GKV (Hochrechnungsfaktor: 1,28) | 9.236 |
| 7 | Kinder und Jugendliche im Alter von 3 - 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD in der GKV (Anteil der GHD-Patienten: 56,28 - 64,50 %) | 5.198 - 5.958 |
| Kinder und Jugendliche im Alter von 3 - 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD in der deutschen Gesamtbevölkerung (Bevölkerungsstand 31.12.2022: 8.358.845) | | 5.904 - 6.767 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [90, 95] | | |

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse mithilfe der LRx-Datenbank wurde die Anzahl von 5.198 bis 5.958 GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation von Lonapegsomatropin bestimmt. Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von 84.358.845 (Stand: 31.12.2022) ergibt sich eine Anzahl von 5.904 bis 6.767 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD in Deutschland [90, 93, 95].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Lonapegsomatropin (Skytrofa®) | Kinder und Jugendliche von 3 Jahren bis 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (GHD) | nicht quantifizierbar | 5.198 - 5.958 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl gesetzlich versichertet Patienten im Anwendungsgebiet von Lonapegsomatropin (Skytrofa®) entspricht, wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung des GHD herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen und deutschen sowie internationalen Leitlinien verwendet.

Für die Darstellung der Prävalenz, Inzidenz und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lonapegsomatropin (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5) wurden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen [90]. Zur Validierung der resultierenden Ergebnisse wurden diese mit den Daten aus epidemiologischen Publikationen sowie einer kürzlichen Nutzenbewertung in der Indikation GHD verglichen. Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des DESTATIS und des BMG entnommen [93, 94].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rosenbloom AL. Die Physiologie des Wachstums. Annales Nestlé (Deutsche Ausg). 2007;65(3):99-110.
2. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;29(5):535-59.
3. Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton. *J Mol Endocrinol.* 2018;61(1):T115-T37.
4. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212-R22.
5. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 3):507-11.
6. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;350:70-94.
7. Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRH α , and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocr Rev.* 2023;44(1):1-13.
8. Baumann G, Amburn K, Shaw MA. The circulating growth hormone (GH)-binding protein complex: a major constituent of plasma GH in man. *Endocrinology.* 1988;122(3):976-84.
9. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med.* 2002;41(1):7-13.
10. Murray PG, Clayton PE. Disorders of Growth Hormone in Childhood. 2022. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278971/>.
11. Caputo M, Pigni S, Agosti E, Daffara T, Ferrero A, Filigheddu N, et al. Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells.* 2021;10(6):1376.
12. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res.* 1993;40(1-3):37-47.
13. Waters MJ. The growth hormone receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:6-10.
14. Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, Lee KY, Jorgensen JOL. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):135-46.
15. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):13-20.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Human growth hormone treatment for adult growth hormone deficiency: a review of the clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness, and guidelines. *Human Growth Hormone Treatment for Adult Growth Hormone Deficiency: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost-Effectiveness, and Guideline.* Ottawa, Kanada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
17. Deijen J.B., van Driel M.I., Drent M.L. The involvement of the GH/IGF-I axis in cognitive functions of adult patients and healthy subjects. *Open Endocrinology Journal.* 2012;6(Supplement 1: M10):68-79.

18. Ranke MB, Wölfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(43):703-9.
19. Collett-Solberg PF, Misra M, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):10-8.
20. Rumsby G, Hindmarsh P, Preece M, Pringle J. Chapter 9.9 - Growth and Growth Hormone Deficiency. In: Wild D., John R., Sheehan C., Binder S., He J., editors. *The Immunoassay Handbook*. 4. ed: Elsevier Ltd.; 2013. p. 777-81.
21. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4529-35.
22. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol.* 2021;12:720419.
23. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin). Treatment of growth hormone deficiency. EU/3/19/2213. 2022.
24. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(4):267-73.
25. Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Parenti G, Vajro P, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(4):379-89.
26. Albanese A, Stanhope R. Treatment of growth delay in boys with isolated growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(1):65-9.
27. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-77.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Entwicklungsstufe S2e. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Zweite Revision der Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. 2022.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010.
30. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child.* 2012;97(1):63-8.
31. Calabria A. Wachstumshormonmangel bei Kindern. 2023 [Available from: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/endokrinest%C3%B6rungen-bei-kindern/wachstumshormonmangel-bei-kindern>].
32. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 2017;26(7):1673-86.
33. De Leonibus C, De Marco S, 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.

34. Tang J, Xia Y, Liu N, Li L, Zou P, Zhu P, et al. Growth hormone deficiency interferes with dynamic brain networks in short children. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;142:105786.
35. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, Seunarine KK, Chong WK, Dale N, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain*. 2012;135(Pt 1):216-27.
36. Bäckeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res*. 2021;57-58:101392.
37. Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):94-9.
38. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Hägglöf B, Tuvemo T, Aronson AS, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(4):291-303.
39. 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.
40. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Kleinwuchs. Version 1.0. 2016.
42. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Bäckeljauw 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.
43. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml [Stand: Juni 2022]. 2022.
44. FERRING GmbH. Fachinformation. ZOMACTON 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juni 2021]. 2021.
45. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
46. Sandoz GmbH. Fachinformation. Omnitrope® Injektionslösung [Stand: Dezember 2022]. 2022.
47. Ipsen Pharma. Fachinformation. NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.) Injektionslösung [Stand: Februar 2021]. 2021.
48. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation. Norditropin® FlexPro® [Stand: Mai 2021]. 2021.
49. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation. HUMATROPE® für Pen [Stand: Juli 2021]. 2021.
50. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation. Ngenla® 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen. [Stand: Dezember 2022]. 2022.

51. 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.
52. Brod M, Hojbjerre L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient.* 2017;10(5):653-66.
53. Bettini A, Teodoric C, Maffei F, Stagi S. The experience of pain in children with Growth Hormone Deficiency and psychosocial correlates: preliminary data from a longitudinal prospective study [Poster P1-079]. 58th ESPE Meeting, Vienna (Austria). 19-21 September. 2019.
54. Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. *J Pediatr Nurs.* 2013;28(1):55-63.
55. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, 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.
56. Cutfield WS, Derraik JG, 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.
57. Aydin BK, Aycan Z, Siklar Z, Berberoglu M, Öcal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract.* 2014;20(1):46-51.
58. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189-96.
59. 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.
60. 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;37(12):2141-50.
61. Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *Front Endocrinol.* 2021;12:637209.
62. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).
63. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Somatrogen (Ngenla®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. 2022.
64. Thygesen P, Andersen HS, Behrens C, Fels JJ, Norskov-Lauritsen L, Rischel C, et al. Nonclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic characterisation of somapacitan: A reversible non-covalent albumin-binding growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2017;35:8-16.
65. Europäische Kommission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.3.2021 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Sogroya - somapacitan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2021.

66. Europäische Kommission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.7.2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021)2457(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Sogroya - somapacitan". 2023.
67. Novo Nordisk A/S. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Sogroya. 0000.
68. Saenger P, Karpf DB, Mortensen E, Beckert M, Sprogøe K, Leff JA. Development of a long-acting (LA) growth hormone (GH): size matters (Abstract P1-837). 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology: Free Communication and Poster Sessions. September 14-17. 2017.
69. European Medicines Agency (EMA). EMA/15620/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Ngenla. 2021.
70. European Medicines Agency (EMA). EMEA/H/C/005030/0000 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Sogroya. 2021.
71. Sprogøe K, Mortensen E, Karpf DB, Leff JA. The rationale and design of TransCon Growth Hormone for the treatment of growth hormone deficiency. *Endocr Connect.* 2017;6(8):R171-R81.
72. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt – A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency (Version 2.0). 2020.
73. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China. CT301-CN (Version 3.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.
74. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naive Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11): 3184-95.
75. Mygind H, Seiko Komirenko A, Mao M, Shu AD, Breinholt VM. A Low Incidence of Transient Anti-Drug Antibodies Is Observed Upon Long-Term Exposure to Lonapegsomatropin in Children With Growth Hormone Deficiency [ePoster P702]. European Congress of Endocrinology. Istanbul, Turkey, Mai 13-16. 2023.
76. Ascendis Pharma A/S. Interim Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-301EXT enliGHten: A Multicenter, Phase 3, Long-Term, Open-Label Trial Investigating Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once-Weekly in Children With Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior Lonapegsomatropin Clinical Trial (Version 1.0). 2020.
77. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-302 fliGHt: A Multicenter, Phase 3, Open-Label, 26-Week Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once Weekly in Children with Growth Hormone Deficiency (Version 1.0). 2020.
78. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Lonapegsomatropin for the treatment of growth hormone deficiency. 2020.

79. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J.* 1977;2(6084):427-30.
80. Hilken J. UK audit of childhood growth hormone prescription, 1998. *Arch Dis Child.* 2001;84(5):387-9.
81. Audi L, Gilabert A, Lloveras G, Marti-Henneberg C, Rodriguez-Hierro F, Vilardell E, et al. Long-Term GH therapy: epidemiology and auxologic outcome. *Horm Res.* 2002;57(3-4):113-9.
82. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):67-72.
83. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A, Bellone J, Vannelli S, Angeli A, et al. Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: Data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(5):438-42.
84. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):61-71.
85. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Eehalt S, Rossner L, Dorn T, et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr.* 2010;222(2):67-72.
86. Gremke N, Griewing S, Chaudhari S, Upadhyaya S, Nikolov I, Kostev K, et al. Persistence with tamoxifen and aromatase inhibitors in Germany: a retrospective cohort study with 284,383 patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;doi: 10.1007/s00432-022-04376-5.
87. van den Boom L, Kostev K. Patterns of insulin therapy and insulin daily doses in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(2):296-301.
88. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc14.
89. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Uhlig HH. Rotavirus vaccination in Germany: analysis of nationwide surveillance data 2006 to 2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(12):e244-7.
90. Ascendis. Lonapegsomatropin/SKYTROFA[®] Target population analysis to support price negotiation. 2023.
91. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Somatrogen (Ngenla[®]). Modul 3. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2022.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1381. Somatrogen (Hormonelle Wachstumsstörung) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2022.
93. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Stichtag: 31.12.2022. 2023 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=3&step=3&titel=Ergbnis&levelid=1687761217714&acceptscookies=false#abreadcrumb>].
94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2022 (Stand: 03.01.2023). 2023.

95. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Zusatzberechnungen zur Epidemiologie des Wachstumshormonmangels (GHD). 2023.
96. Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, Ramos MJ, Pati S, Cucchiara AJ, et al. Gender Bias in U.S. Pediatric Growth Hormone Treatment. *Sci Rep.* 2015;5:11099.
97. Cuttler L, Silvers JB, Singh J, Marrero U, Finkelstein B, Tannin G, et al. Short stature and growth hormone therapy. A national study of physician recommendation patterns. *JAMA.* 1996;276(7):531-7.
98. Silvers JB, Marinova D, Mercer MB, Connors A, Cuttler L. A national study of physician recommendations to initiate and discontinue growth hormone for short stature. *Pediatrics.* 2010;126(3):468-76.
99. Grimberg A, Kutikov JK, AJ. C. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr.* 2005;146(2):212-6.
100. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Stand: 31.03.2022). 2022.
101. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Stand: 24.03.2021). 2021.
102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 (Stand: 14.04.2020). 2020.
103. Acar L, L'hoest H, Marschall U. Der Einfluss der Coronapandemie auf die medizinische Versorgung schwerwiegender Erkrankungen im Jahr 2020. *Beiträge und Analysen Gesundheitswesen aktuell* 2021. 2021:308-23.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Lonapegsomatropin ist für die Behandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (GHD) indiziert. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn der Patient ein annualisiertes Längenwachstum von weniger als zwei Zentimeter pro Jahr aufweist, sowie nach Erreichen der endgültigen Körperlänge, bei einem SDS des Längenwachstums von unter +1 nach dem ersten Behandlungsjahr oder wenn das Knochenalter bei mehr als 14 Jahren (bei Mädchen) oder mehr als 16 Jahren (bei Jungen) liegt, was dem Verschluss der Epiphysenfugen entspricht [1].

Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die nachfolgende Berechnung der Therapiekosten wurde mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

Die nachfolgenden Angaben der Stärke beziehen sich, wie in der Fachinformation [1], auf die Menge des Somatropin-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | <u>kontinuierlich</u> : ein Mal pro Woche (0,24 mg Somatropin/kg ^a , subkutan) | 52,14 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^b | | | | |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.</p> <p>b: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung und Herleitung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 dargelegt. Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Lonapegsomatropin wurden der Fachinformation entnommen [1]. Lonapegsomatropin wird ein Mal pro Woche als subkutane Injektion verabreicht. Eine Gabe einmal pro Woche resultiert, auf Basis von 365 Tagen pro Jahr, in 52,14 Behandlungen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | <u>kontinuierlich</u> : ein Mal pro Woche (0,24 mg Somatropin/kg ^a , subkutan) | 52,14 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Nicht zutreffend ^b | | | |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.</p> <p>b: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | 52,14 | Untere Grenze: 3,6 mg Somatropin ^a (0,24 mg Somatropin ^a /kg) | Untere Grenze: 187,71 mg Somatropin ^a |
| | | | Obere Grenze: 15,2 mg Somatropin ^a (0,24 mg Somatropin ^a /kg) | Obere Grenze: 792,57 mg Somatropin ^a |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^b | | | | |
| <p>a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.</p> <p>b: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Lonapegsomatropin wurde gemäß den Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation bestimmt [1].

Lonapegsomatropin wird in einer Zweikammerpatrone geliefert, die Lonapegsomatropin in Pulverform und das entsprechende Lösungsmittel für die Herstellung einer Injektionslösung enthält. Diese sind in neun verschiedenen Dosisstärken verfügbar. Die Verabreichung von Lonapegsomatropin erfolgt gewichtsabhängig in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht, wobei die wöchentliche Gesamtdosis auf die nächstliegende Dosisstärke der Lonapegsomatropin Zweikammerpatronen auf oder abgerundet wird (Tabelle 3-16) [1].

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei einer verordneten Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche

| Gewicht (kg) | Dosisstärke von Somatropin ^a |
|--------------|--|
| 11,5 - 13,9 | 3 mg |
| 14 - 16,4 | 3,6 mg |
| 16,5 - 19,9 | 4,3 mg |
| 20 - 23,9 | 5,2 mg |
| 24 - 28,9 | 6,3 mg |
| 29 - 34,9 | 7,6 mg |
| 35 - 41,9 | 9,1 mg |
| 42 - 50,9 | 11 mg |
| 51 - 60,4 | 13,3 mg |
| 60,5 - 69,9 | 15,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 7,6 mg) |
| 70 - 84,9 | 18,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 9,1 mg) |
| 85 - 100 | 22 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 11 mg) |

a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [1]

Das Körpergewicht der Patienten in der Zielpopulation von Lonapegsomatropin ist sehr variabel und korreliert mit dem jeweiligen Alter. Entsprechend wurde für den Jahresverbrauch pro Patienten eine Spanne berechnet. Insbesondere zu Behandlungsbeginn kann bei Kindern mit GHD von einem Körpergewicht ausgegangen werden, das von gleichaltrigen gesunden Kindern abweicht [3]. Systematische Erhebungen zum Körpergewicht von Kindern mit GHD verschiedenen Alters liegen jedoch nicht vor. Aus diesem Grund wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 3- bzw. 18-jährigen Kindern in Deutschland gemäß Mikrozensus als bestverfügbare Näherung herangezogen. Dieser gibt für 3-jährige ein mittleres Körpergewicht von 16,2 kg und für 18-jährige ein mittleres Gewicht von 69,2 kg an [4]. Entsprechend ergibt sich bei einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht ein Verbrauch von 3,6 mg bis 15,2 mg pro Gabe.

Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient und Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in mg multipliziert. Der errechnete Jahresverbrauch pro Patient beträgt 187,71 mg Somatropin bis 792,57 mg Somatropin.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Lonapegsomatropin 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231674) ^a | 970,74 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 877,68 € [2,00 € ^b ; 91,07 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231680) ^a | 1.162,63 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 1.051,35 € [2,00 € ^b ; 109,28 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231697) ^a | 1.386,51 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 1.253,98 € [2,00 € ^b ; 130,53 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231705) ^a | 1.669,89 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 1.510,04 € [2,00 € ^b ; 157,85 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231711) ^a | 2.010,95 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 1.817,71 € [2,00 € ^b ; 191,24 € ^c] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|--|
| Lonapegsomatropin 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231728) ^a | 2.414,02 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 2.181,32 € [2,00 € ^b ; 230,70 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231734) ^a | 2.879,10 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 2.600,86 € [2,00 € ^b ; 276,23 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231740) ^a | 3.468,20 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 3.132,29 € [2,00 € ^b ; 333,91 € ^c] |
| Lonapegsomatropin 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone (PZN: 18231757) ^a | 4.181,32 € Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen | 3.775,60 € [2,00 € ^b ; 403,72 € ^c] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Nicht zutreffend ^d | | |
| <p>a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung)</p> <p>c: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V</p> <p>d: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Lonapegsomatropin ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlages und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt.

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 3 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 970,74 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 91,07 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 877,68 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 3,6 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 1.162,63 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 109,28 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 1.051,35 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 4,3 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 1.386,51 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 130,53 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 1.253,98 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 5,2 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 1.669,89 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 157,85 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 1.510,04 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 6,3 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 2.010,95 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 191,24 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 1.817,71 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 7,6 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 2.414,02 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 230,70 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 2.181,32 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 9,1 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 2.879,10 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 276,23 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 2.600,86 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 11 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 3.468,20 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 333,91 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 3.132,29 € pro Packung [2].

Die Kosten pro Packung Lonapegsomatropin 13,3 mg à vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen nach AVP betragen 4.181,32 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 403,72 € ergeben sich für die GKV-Kosten in Höhe von 3.775,60 € pro Packung [2].

Wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Lonapegsomatropin Einzeldosis-Zweikammerpatronen mit 3,6 mg Somatropin für die untere Grenze, sowie die Einzeldosis-Zweikammerpatronen mit 7,6 mg Somatropin für die obere Grenze der Spanne herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | | | | |
| <p>a: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation von Lonapegsomatropin wurde bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen unter entsprechender Therapie durchsucht. Hierbei wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen.

Lonapegsomatropin ist mithilfe eines Autoinjektors (Skytrofa® Auto-Injector) zu verabreichen [1]. Jede Packung Lonapegsomatropin enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen sowie sechs Einweg-Injektionsnadeln. Der Autoinjektor ist nicht in der Packung enthalten und wird separat vertrieben. Da die Verschreibung des Autoinjektors initial zu Behandlungsbeginn erfolgt und anschließend nicht regelhaft erfolgt, werden die Kosten des Autoinjektors bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Lonapegsomatropin entnommen [1]. Wie zuvor erläutert erfolgt die Verschreibung des Skytrofa® Auto-Injector, mit dessen Hilfe Lonapegsomatropin verabreicht wird, nicht regelhaft. Aus diesem Grund werden die Kosten des Autoinjektors bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Nicht zutreffend ^a | | | |
| <p>a: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lonapegsomatropin | Zielpopulation | Untere Grenze: 13.705,16 € | 0 € | 0 € | Untere Grenze 13.705,16 € |
| | | Obere Grenze: 56.870,07 € | 0 € | 0 € | Obere Grenze: 56.870,07 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Nicht zutreffend ^a | | | | | |
| <p>a: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Entsprechend erfolgt keine Bestimmung einer zVT. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1, 2]</p> | | | | | |

Unter Berücksichtigung des sehr variablen Körpergewichts der Patienten in der Zielpopulation belaufen sich die Jahrestherapiekosten für Lonapegsomatropin auf 13.705,16 € bis 56.870,07 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Indikation Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren sind in Deutschland neben Lonapegsomatropin die täglich verabreichten Somatotropin-Präparate Genotropin[®], Humatrope[®], Norditropin[®], NutropinAq[®], Omnitrope[®], Saizen[®] und Zomacton[®] sowie das wöchentlich zu verabreichende LAGH-Präparat Ngenla[®] mit dem Wirkstoff Somatogon, das auf einer permanenten Fusions-technologie basiert, zugelassen und auf dem deutschen Markt verfügbar [1, 5-12]. Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Lonapegsomatropin ist in Abschnitt 3.2.4 mit 5.198 bis 5.958 Patienten angegeben. In der Versorgungsrealität ist aufgrund der zugelassenen Präparate jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Lonapegsomatropin behandelt werden unter der Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation bleiben wird.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Lonapegsomatropin den dennoch bestehenden Bedarf einer gut wirksamen Therapie mit einer reduzierten Behandlungslast und geringer Immunogenität deckt. Entsprechend ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht quantifizierbaren Marktdurchdringung in der Patientenpopulation mit GHD auszugehen.

Patienten mit Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist die Anwendung von Lonapegsomatropin bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lonapegsomatropin oder einen der Sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (Bernsteinsäure, Trehalose-Dihydrat, Trometamol) kontraindiziert [1].

Zudem dürfen Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnliche Zustände vorliegen, nicht mit Lonapegsomatropin behandelt werden. Anzeichen für die Aktivität eines Tumors, sowie eine geschlossene Epiphysenfuge stellen ebenfalls Kontraindikationen für eine Therapie mit Lonapegsomatropin dar [1].

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, weshalb keine Schätzungen über die Verminderung der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontrainduzierten Patienten in der pädiatrischen Zielpopulation ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Lonapegsomatropin im deutschen Versorgungsalltag liegen nicht vor. Innerhalb der Studie heiGHt kam es unter den 105 Studienteilnehmern im Lonapegsomatropin-Arm lediglich zu einem Studienabbruch [13]. In der Schwesterstudie CT-301-CN, kam es bei fünf der 100 Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms zu einem Studienabbruch [14]. Hieraus lässt sich auf eine gute Therapieadhärenz im Versorgungsalltag schließen. Dies wird zudem durch Versorgungsdaten aus den USA gestützt. Dort konnten lediglich wenige Fälle beobachtet werden, in denen eine Therapie mit Lonapegsomatropin abgebrochen wurde. Hierbei zählten das Fehlen einer finanziellen Abdeckung der Kosten durch eine Versicherung sowie die Unfähigkeit die Selbstbeteiligung an den Therapiekosten zu tragen zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch [15].

Patientenpräferenz

Die Behandlung mit Lonapegsomatropin ist im Allgemeinen wirksam, gut verträglich und kann zu einer Verringerung der therapiebedingten Belastung von Patienten und deren Eltern führen. Obwohl sich täglich verabreichtes Somatropin allgemein als sicher und wirksam erwiesen hat, gehen die täglichen Injektionen mit Schmerzen und Ängsten für die jungen Patienten einher und stellen sowohl für die Patienten als auch für die Eltern eine starke Belastung dar [16-21]. Dieser Umstand hat in der Praxis weitreichende Folgen. So ist bei der täglichen Verabreichung von Somatropin zu beobachten, dass bis zu 85 % der Patienten die Therapie nicht adäquat einhalten [18]. Durch die wöchentliche Anwendung kann eine Behandlung mit Lonapegsomatropin diese Belastung deutlich reduziert werden, sodass davon auszugehen ist, dass viele Patienten die Behandlung mit Lonapegsomatropin gegenüber den bisherigen Therapieoptionen bevorzugen. Dennoch können keine näheren Angaben zur Patientenpräferenz gemacht werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich

Die Behandlung von Wachstumsstörungen aufgrund eines Wachstumshormonmangel erfolgt in der Regel ambulant. Entsprechend ist davon auszugehen, dass Lonapegsomatropin ebenso vorwiegend im ambulanten Versorgungsbereich verabreicht wird.

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargelegten Therapiekosten wurden für alle potenziellen Patienten von 3 Jahren bis 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons berechnet. Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Lonapegsomatropin behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Wie hier beschrieben, ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Lonapegsomatropin zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und dem Verbrauch von Lonapegsomatropin in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2, sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.3 wurden der Fachinformation entnommen [1]. Die Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet [2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
2. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Exceltabelle zur Kostenberechnung. 2023.
3. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?-longitudinal analysis of KIGS data. Clin Endocrinol. 2014;81(5):721-6.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (2017). 2023 [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=44961309&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#AKT].
5. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml [Stand: Juni 2022]. 2022.
6. FERRING GmbH. Fachinformation. ZOMACTON 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juni 2021]. 2021.
7. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
8. Sandoz GmbH. Fachinformation. Omnitrope® Injektionslösung [Stand: Dezember 2022]. 2022.
9. Ipsen Pharma. Fachinformation. NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.) Injektionslösung [Stand: Februar 2021]. 2021.
10. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation. Norditropin® FlexPro® [Stand: Mai 2021]. 2021.
11. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation. Ngenla® 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen. [Stand: Dezember 2022]. 2022.
12. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation. HUMATROPE® für Pen [Stand: Juli 2021]. 2021.
13. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt – A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency (Version 2.0). 2020.
14. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China. CT301-CN (Version 3.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.
15. Ascendis Pharma A/S. Lonapegsomatropin (Skytrofa®) – Drop off rate for prescription refills [Data on File]. 2023.

16. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4307-16.
17. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189-96.
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. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, 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.
20. Cutfield WS, Derraik JG, 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.
21. Cawley P, Wilkinson I, Ross RJ. Developing long-acting growth hormone formulations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):305-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation von Lonapegsomatropin entnommen [1].

Anwendungsgebiet

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, des weiteren medizinischen Personals sowie an die Diagnose

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Dauer der Haltbarkeit (ungeöffnet)

Drei Jahre bei Lagerung in Kühlschrank (2 °C - 8 °C).

Alternativ kann Lonapegsomatropin für bis zu sechs Monate bei Temperaturen ≤ 30 °C gelagert werden. Innerhalb der sechs Monate kann das Arzneimittel wieder in die Kühlung (2 °C - 8 °C) gebracht werden. Das Datum, wann das Arzneimittel zum ersten Mal aus dem Kühlschrank genommen wurde, ist auf dem Umkarton zu notieren. Nach Ablauf von sechs Monaten ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Dauer der Haltbarkeit nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels vor der Anwendung ist für eine Lagerung bis zu vier Stunden bei Temperaturen ≤ 30 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution angewendet werden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen Dauer und Bedingungen der Lagerung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten vier Stunden bei Temperaturen ≤ 30 °C nicht überschreiten.

Lagerung

- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Zu alternativen Lagerungsbedingungen bei Temperaturen ≤ 30 °C siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.
- Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Entsorgung

Der Patient ist anzuweisen, die Patrone und die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderung an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung**Dosierung**

Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.

Die Dosierung und Verabreichung ist individuell für jeden Patienten festzulegen. Die empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht. Die sich daraus ergebenden, empfohlenen Stärken der Startdosis für verschiedene Gewichtsbereiche sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

Bei Verordnung einer anderen Dosis als 0,24 mg Somatropin/kg/Woche ist bei der Berechnung der wöchentlichen Gesamtdosis (in mg Somatropin) und Auswahl der entsprechenden Dosisstärke wie folgt vorzugehen:

- Wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatropin) = verordnete Dosis (mg Somatropin/kg) x Körpergewicht des Patienten (kg)

Runden Sie die wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatropin) auf die nächstliegende Dosisstärke auf oder ab und beachten Sie dabei die Behandlungsziele und das klinische Ansprechen.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei einer verordneten Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche

| Gewicht (kg) | Dosisstärke von Somatropin ^a |
|--------------|--|
| 11,5 - 13,9 | 3 mg |
| 14 - 16,4 | 3,6 mg |
| 16,5 - 19,9 | 4,3 mg |
| 20 - 23,9 | 5,2 mg |
| 24 - 28,9 | 6,3 mg |
| 29 - 34,9 | 7,6 mg |
| 35 - 41,9 | 9,1 mg |
| 42 - 50,9 | 11 mg |
| 51 - 60,4 | 13,3 mg |
| 60,5 - 69,9 | 15,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 7,6 mg) |
| 70 - 84,9 | 18,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 9,1 mg) |
| 85 - 100 | 22 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 11 mg) |

a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [1]

Startdosen für Patienten, die von Somatropin-Arzneimitteln mit täglicher Dosierung umgestellt werden

Bei der Umstellung der Therapie von täglich angewendetem Somatropin auf einmal wöchentlich angewendetes Lonapegsomatropin sollten zwischen der letzten einmal täglichen Dosis Somatropin und der ersten Dosis Lonapegsomatropin mindestens acht Stunden liegen.

Bei der Umstellung der Behandlung eines Kindes von täglich angewendetem Somatropin kann der Arzt die Startdosis unter Berücksichtigung der aktuellen Somatropin-Dosis, des individuellen klinischen Ansprechens und der klinischen Überlegungen für den jeweiligen Patienten anpassen.

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendeten Somatropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht oder höher umgestellt wird, beträgt die empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 3-22).

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendeten Somatropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis von unter 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht umgestellt wird, ist die zuvor verordnete wöchentliche Dosis als empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin zu verwenden (siehe die oben angegebene Gleichung).

Dosistitration

Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jeden Patienten auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, von Nebenwirkungen und/oder bei außerhalb des Zielbereichs liegenden Konzentrationen des IGF-1 im Serum individuell anzupassen. Die verfügbaren Somatotropin-Dosisstärken sind in Abschnitt 1 der Fachinformation aufgeführt.

Die durchschnittlichen SDS-Werte des IGF-1 (aus Messungen vier bis fünf Tage nach der Verabreichung) können als Orientierung für die Dosistitration dienen (siehe Tabelle 3-23). Nach Beginn der Behandlung mit Lonapegsomatropin bzw. nach jeder Dosisänderung ist mindestens zwei Wochen abzuwarten, bevor der sich daraus ergebende IGF-1-SDS-Wert ermittelt wird. Bei Dosisanpassungen muss versucht werden, durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte im Normalbereich anzustreben, also zwischen -2 und +2 (bevorzugt nahe 0 SDS). Die IGF-1-SDS-Werte können im Zeitverlauf schwanken. Aus diesem Grund wird eine Routinekontrolle der IGF-1-SDS-Werte im Serum über den gesamten Behandlungsverlauf empfohlen, insbesondere während der Pubertät.

Tabelle 3-23: Empfohlene Anpassungen der Somatotropindosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1-SDS

| Bereich des durchschnittlichen IGF-1-SDS (gemessen an Tag 4–5 nach der Dosis) | Empfohlene Änderung der Somatotropindosisstärke |
|--|---|
| > +4 | um drei Dosisstärken reduzieren |
| +3 bis +4 | um zwei Dosisstärken reduzieren |
| +2 bis +3 | um eine Dosisstärke reduzieren |
| -2 bis +2 | keine Änderung |
| < -2 | um eine Dosisstärke erhöhen |

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [1]

Bewertung der Behandlung

Eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Abständen von etwa sechs bis zwölf Monaten erwogen werden. Hierzu können auxologische Parameter, Biochemie (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel und Lipidspiegel) sowie der Pubertätsstatus herangezogen werden. Während der Pubertät sind häufigere Bewertungen in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung sollte in folgenden Fällen abgesetzt werden: bei Patienten mit einem annualisierten Längenwachstum von < 2 cm/Jahr, nach Erreichen der endgültigen Körperlänge, bei einem SDS des Längenwachstums von unter +1 nach dem ersten Behandlungsjahr oder wenn das Knochenalter bei > 14 Jahre (Mädchen) oder > 16 Jahre (Jungen) liegt, was dem Verschluss der Epiphysenfugen entspricht.

Nach dem Verschluss der Epiphysenfugen ist der Bedarf des Patienten für eine Behandlung mit Wachstumshormon klinisch neu zu bewerten.

Orale Östrogentherapie

Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, benötigen zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis des Wachstumshormons (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, ist sie so bald wie möglich und nicht später als zwei Tage nach dem verpassten Zeitpunkt zu verabreichen. Wenn mehr als zwei Tage verstrichen sind, ist die ausgelassene Dosis zu überspringen und die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt zu verabreichen. In beiden Fällen kann der Patient danach im regulären einmal wöchentlichen Verabreichungsrhythmus fortfahren.

Änderung des Verabreichungstags

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann auf einen anderen Wochentag verlegt werden. Lonapegsomatropin kann zwei Tage vor oder zwei Tage nach dem ursprünglich geplanten Tag verabreicht werden. Es ist darauf zu achten, dass mindestens fünf Tage zwischen der letzten Dosis und dem ersten neuen wöchentlichen Verabreichungstag liegen.

Hinweise zur Anwendung

Wenn das Arzneimittel gekühlt aufbewahrt wird, lassen Sie es 15 Minuten vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Jede Zweikammerpatrone mit Skytrofa® enthält das Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt und darf nur zusammen mit den mitgelieferten Injektionsnadeln und dem Skytrofa® Auto-Injector verwendet werden. Der Skytrofa® Auto-Injector ist in dieser Packung nicht enthalten. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss mit dem mitgelieferten Lösungsmittel in einem Skytrofa® Auto-Injector rekonstituiert werden, nachdem die Nadel an der Zweikammerpatrone angebracht wurde.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Lösung darf gelegentlich Luftblasen enthalten. Wenn die Lösung Partikel enthält, darf sie nicht injiziert werden.

Nach der Rekonstitution wird Lonapegsomatropin mit dem Skytrofa® Auto-Injector subkutan verabreicht (die Dosierung erfolgt automatisch).

Lonapegsomatropin wird als volle Einzeldosis verabreicht, also vollständig verbraucht.

Lesen Sie vor der Anwendung die Gebrauchsanleitung für die Vorbereitung von Lonapegsomatropin am Ende der Packungsbeilage und die Gebrauchsanleitung, die dem Skytrofa® Auto-Injector beiliegt.

Art der Anwendung

Die Injektion ist einmal wöchentlich subkutan im Abdomen, Gesäß oder Oberschenkel zu verabreichen. Zur Vermeidung einer Fettgewebeatrophie ist der Verabreichungsort zu variieren.

Vor der Verabreichung von Lonapegsomatropin ist das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bestimmungsgemäß mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren. Lonapegsomatropin ist mithilfe des Skytrofa® Auto-Injector zu verabreichen. Patient und Pflegeperson müssen eine Einweisung erhalten, damit sie den Verabreichungsablauf mithilfe des Geräts verstehen, bevor ihnen die (Selbst-) Injektion von Lonapegsomatropin erlaubt werden kann.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation und die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosis könnte zunächst zu Hypoglykämie und nachfolgend zu Hyperglykämie führen. Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen von Gigantismus führen.

Maßnahmen

Die Behandlung ist unterstützend und orientiert sich an den Symptomen. Es gibt kein Antidot für Überdosen von Somatropin.

Es wird empfohlen, nach einer Überdosis die Schilddrüsenfunktion zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin bei Kindern im Alter von unter drei Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen für die Aktivität eines Tumors vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Intrakranielle Tumoren müssen vor Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon inaktiv sein und die Antitumortherapie muss abgeschlossen sein. Die Behandlung ist abzusetzen, wenn Anzeichen von Tumorwachstum vorliegen.

Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnliche Zustände vorliegen, dürfen nicht mit Lonapegsomatropin behandelt werden (zu Patienten unter Substitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Lonapegsomatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Akute kritische Erkrankung

Bei kritisch erkrankten Erwachsenen, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz vorlagen, war die Mortalität bei Patienten, die mit 5,3 mg oder 8 mg Somatropin täglich (d. h. 37,1 - 56 mg/Woche) behandelt wurden, höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (42 % gegenüber 19 %). Da über die Sicherheit einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bei akut kritisch erkrankten Patienten keine Daten vorliegen, ist der Nutzen einer Fortführung der Behandlung mit Lonapegsomatropin in dieser Situation gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen. Bei allen Patienten, die eine andere oder ähnliche akute kritische Erkrankung entwickeln, ist der mögliche Nutzen der Behandlung mit Lonapegsomatropin gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen.

Neubildungen

Bei Patienten mit vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten.

Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen.

Bei Patienten, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt haben, wurde über ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neubildung bei Patienten berichtet, die nach ihrer ersten Neubildung mit Wachstumshormon behandelt wurden. Intrakranielle Tumoren, insbesondere Meningiome, waren die häufigste Form der zweiten Neubildung bei Patienten, deren Kopf gegen die erste Neubildung mit Bestrahlung behandelt wurde.

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lonapegsomatropin wurde über anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem berichtet. Patienten und Pflegepersonen sind darüber zu unterrichten, dass derartige Reaktionen auftreten können, insbesondere nach der ersten Dosis, und dass bei Auftreten einer plötzlichen schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion umgehend ärztlicher Rat eingeholt werden muss.

Im Falle des Auftretens einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Lonapegsomatropin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Benigne intrakranielle Hypertonie

In Fällen schwerer oder wiederkehrender Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Abklärung eines Papillenödems empfohlen. Wenn ein Papillenödem bestätigt wird, ist an die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie zu denken und gegebenenfalls die Behandlung mit Wachstumshormon abzusetzen. Derzeit liegen für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Fortführung der Wachstumshormonbehandlung bei Patienten mit einer überstandenen intrakraniellen Hypertonie keine ausreichenden Daten vor. Wenn die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen wird, ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome der intrakraniellen Hypertonie notwendig. Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird eine Funduskopie empfohlen.

Insulinsensitivität

Wachstumshormon kann die Insulinsensitivität senken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin möglicherweise die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Hypoadrenalismus

Der Beginn einer Behandlung mit Wachstumshormon kann zur Hemmung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11 β HSD-1) und zu verminderten Konzentrationen von Kortisol im Serum führen. Dadurch kann ein zuvor undiagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus manifest werden und eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie notwendig werden. Darüber hinaus kann bei Patienten, die bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei diagnostiziertem Hypoadrenalismus erhalten, nach dem Beginn einer Behandlung mit Lonapegsomatropin eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3, was eine verminderte Konzentration von T4 im Serum und eine erhöhte Konzentration von T3 im Serum zur Folge haben kann. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion stattfinden. Bei Patienten mit Hypopituitarismus, die eine Standard-Substitutionstherapie erhalten, muss die mögliche Wirkung der Behandlung mit Lonapegsomatropin auf die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Hüftkopflösung

Bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen einschließlich GHD kommt es häufiger als in der Gesamtpopulation zu Hüftkopflösungen (Epiphyseolysis capitis femoris). Kinder mit persistenten Hüft-/Knieschmerzen und/oder schleppendem Gang während der Behandlung mit Lonapegsomatropin sind klinisch zu untersuchen.

Skoliose

Bei jedem Kind, das schnell wächst, kann es zur Progression einer Skoliose kommen. Da die Behandlung mit Wachstumshormon das Wachstum beschleunigt, ist der Patient unter der Behandlung auf Anzeichen und Progression einer Skoliose zu überwachen. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass die Behandlung mit Wachstumshormon die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Pankreatitis

Bei Kindern, die unter der Behandlung mit Wachstumshormon über unerklärliche Abdominalschmerzen klagen, sollte an eine Pankreatitis gedacht werden, obwohl diese eher selten auftritt.

Prader-Willi-Syndrom

Lonapegsomatropin wurde bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom nicht geprüft. Lonapegsomatropin ist nicht für die Langzeitbehandlung pädiatrischer Patienten mit Wachstumsstörung aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms indiziert, wenn nicht gleichzeitig ein GHD diagnostiziert wurde. Es liegen Berichte über plötzlichen Tod nach der Aufnahme einer Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom vor, bei denen einer oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorlagen: starke Adipositas, Obstruktion der oberen Luftwege oder Schlafapnoe in der Vorgeschichte oder unidentifizierte Atemwegsinfektion.

Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von GHD-Patienten, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, wurde eine Leukämie berichtet. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, dass die Inzidenz von Leukämien bei mit Wachstumshormon Behandelten ohne prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Anwendung zusammen mit oraler östrogenhaltiger Therapie

Oral verabreichtes Östrogen beeinflusst das Ansprechen des IGF-1 auf Wachstumshormon. Wenn eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie beginnt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise erhöht werden, um die IGF-1-Konzentrationen im Serum im altersspezifischen Normalbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn im gegenteiligen Fall eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie absetzt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise verringert werden, um einen Überschuss an Wachstumshormon und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Antikörper

Bei einigen Patienten wurden Antikörper gegen Lonapegsomatropin beobachtet. Keine dieser Antikörper waren neutralisierend und es bestanden keine ersichtlichen klinischen Auswirkungen. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sind jedoch Antikörpertests in Erwägung zu ziehen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Behandlung mit Glukokortikoiden***

Die gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumssteigernden Wirkungen von Lonapegsomatropin. Bei Patienten mit einem Mangel an adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ist die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig anzupassen, um wachstumsmindernde Effekte zu vermeiden, und bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, ist das Wachstum sorgfältig zu überwachen, um eine mögliche Auswirkung der Glukokortikoidbehandlung auf das Wachstum zu beurteilen.

Wachstumshormon vermindert die Umwandlung von Kortison in Kortisol und kann einen zuvor unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus manifest werden lassen oder die Wirkung niedriger Glukokortikoid-Substitutionsdosen aufheben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Über Cytochrom P450 verstoffwechselte Verbindungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Lonapegsomatropin durchgeführt. Daten aus Wechselwirkungsstudien mit Somatropin bei Kindern und Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel und gesunden älteren Männern legen nahe, dass die Verabreichung von Somatropin die Elimination von Verbindungen, die bekanntermaßen über die Isoformen des Enzyms Cytochrom P450, insbesondere CYP3A und CYP1A2, verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Die Elimination von Verbindungen, deren Verstoffwechslung über CYP3A4 (z. B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) oder CYP1A2 (z. B. Theophyllin) stattfindet, könnte erhöht sein, sodass die Exposition gegenüber diesen Verbindungen vermindert ist. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt.

Insulin und/oder andere blutzuckersenkende Arzneimittel

Bei Patienten mit medikamentös (z. B. mit Antihyperglykämika) behandeltem Diabetes mellitus ist möglicherweise eine Anpassung der Dosis des Insulins und/oder des oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels erforderlich, wenn eine Therapie mit Lonapegsomatropin begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schilddrüsenhormone

Da Wachstumshormon die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 erhöht, ist möglicherweise eine Anpassung der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Orale Östrogen therapie

Bei weiblichen Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, ist zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis von Wachstumshormon erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lonapegsomatropin bei Schwangeren vor. In veröffentlichten Studien zur Anwendung von kurz wirksamem Somatropin bei Schwangeren über mehrere Jahrzehnte wurde kein arzneimittelbezogenes Risiko von schweren Geburtsfehlern, Fehlgeburten oder negative Ausgänge bei Mutter oder Fötus identifiziert.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Lonapegsomatropin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Lonapegsomatropin in der Muttermilch oder die Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder vor. Da Lonapegsomatropin nicht oral aufgenommen wird, ist eine unerwünschte Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder unwahrscheinlich.

Lonapegsomatropin kann bei strenger Indikationsstellung während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Lonapegsomatropin auf die Fertilität vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonapegsomatropin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan, RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im RMP aufgeführten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-24 dargestellt [2].

Tabelle 3-24: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten) |
|---|--|---|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| keine | - | - |
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Neoplasmen (gutartig, bösartig, nicht spezifiziert) | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8. Um Patienten über dieses Risiko zu informieren, ist ein entsprechender Text auch in der Gebrauchsinformation enthalten. • Fachinformation Abschnitt 4.3: kontraindiziert bei Anzeichen für eine Aktivität eines Tumors. • Fachinformation Abschnitt 4.4: Bei Patienten mit vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten. | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Weiterverfolgung von unerwünschten Wirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle PASS: Eine prospektive, nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit von Patienten die mit Lonapegsomatropin behandelt werden. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten) |
|-------------------------|--|---|
| | <p>Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen.</p> <p>Um Patienten vor diesem Risiko zu warnen, ist ein entsprechender Text auch in der Gebrauchsinformation enthalten.</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine | |
| Diabetes mellitus Typ 2 | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8. <p>Um Patienten über dieses Risiko zu informieren, ist ein entsprechender Text auch in der Gebrauchsinformation enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Wachstumshormon kann die Insulinsensitivität senken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin möglicherweise die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen. <p>Um Patienten vor diesem Risiko zu warnen, ist ein entsprechender Text auch in der Gebrauchsinformation enthalten.</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle PASS: Eine prospektive, nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit von Patienten die mit Lonapegsomatropin behandelt werden. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten) |
|---------------------|---|---|
| | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> keine | |
| Medikationsfehler | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2: Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden. Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Linker, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden. Die empfohlene Startdosis von Skytrofa beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht. Vor der Verabreichung von Lonapegsomatropin ist das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bestimmungsgemäß mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren. Lonapegsomatropin ist mithilfe des Skytrofa® Auto-Injector zu verabreichen. Patient und Pflegeperson müssen eine Einweisung erhalten, damit sie den Verabreichungsablauf mithilfe des Geräts verstehen, bevor ihnen die (Selbst-) Injektion von Lonapegsomatropin erlaubt werden kann. Um Patienten vor diesem Risiko zu warnen, ist ein entsprechender Text auch in der Gebrauchsinformation enthalten. Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> keine | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Nicht-interventionelle PASS: Eine prospektive, nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit von Patienten die mit Lonapegsomatropin behandelt werden. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten) |
|---|---|---|
| Fehlende Informationen | | |
| Langfristige Sicherheit (einschließlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die möglicherweise mit der mPEG-Exposition zusammenhängen) | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> keine Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Fachinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> keine | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Nicht-interventionelle PASS: Eine prospektive, nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit von Patienten die mit Lonapegsomatropin behandelt werden. |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [2] | | |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen, die über die oben beschriebenen hinausgehen und die in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem RMP beschrieben sind, bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der aktuellen Produkt- und Fachinformation [1, 3] sowie dem RMP [2] des zu bewertenden Arzneimittels Lonapegsomatropin entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
2. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. EU Risk Management Plan for Skytrofa Powder and Solvent for Solution for Injection in Cartridge (Lonapegsomatropin) Version 3.0, Stand 25.02.2022. 2022.
3. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Produktinformation zu Skytrofa® (Lonapegsomatropin). 0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|---|--|--|
| 1 | Quantitative Bestimmung von IGF-1 | Aus diesem Grund wird eine Routinekontrolle der IGF-1-SDS-Werte im Serum über den gesamten Behandlungsverlauf empfohlen, insbesondere während der Pubertät. (S. 5, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) | ja |
| 2 | Auxologische Untersuchung oder Quantitative Bestimmung von IGF-1 oder Quantitative Bestimmung von hGH oder | Eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Abständen von etwa sechs bis zwölf Monaten erwogen werden. Hierzu können auxologische Parameter, Biochemie (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel und Lipidspiegel) sowie der Pubertätsstatus herangezogen werden. Während der Pubertät sind häufigere Bewertungen in Betracht zu ziehen. (S. 5, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) | nein |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|--|--|
| | Quantitative Bestimmung von Glukose oder Bestimmung der Lipidspiegel oder Bestimmung des Pubertätsstatus | | |
| 3 | Überwachung von Patienten mit vorbestehenden onkologischen Erkrankungen | Bei Patienten mit vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten. Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen. (S. 7, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | nein |
| 4 | Funduskopie | In Fällen schwerer oder wiederkehrender Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Abklärung eines Papillenödems empfohlen. Wenn ein Papillenödem bestätigt wird, ist an die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie zu denken und gegebenenfalls die Behandlung mit Wachstumshormon abzusetzen. Derzeit liegen für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Fortführung der Wachstumshormonbehandlung bei Patienten mit einer überstandenen intrakraniellen Hypertonie keine ausreichenden Daten vor. Wenn die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen wird, ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome der intrakraniellen Hypertonie notwendig. Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird eine Funduskopie empfohlen. (S. 7, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | nein |
| 5 | Überwachung von Patienten mit Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus | Wachstumshormon kann die Insulinsensitivität senken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin möglicherweise die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit | nein |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--|---|---|--|
| | | Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen. (S. 8, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
| 6 | Behandlung und/oder Verlaufsbeurteilung einer Schilddrüsenerkrankung | Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3, was eine verminderte Konzentration von T4 im Serum und eine erhöhte Konzentration von T3 im Serum zur Folge haben kann. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion stattfinden. Bei Patienten mit Hypopituitarismus, die eine Standard-Substitutionstherapie erhalten, muss die mögliche Wirkung der Behandlung mit Lonapegsomatropin auf die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden. (S. 8, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | nein |
| 7 | Untersuchung auf Anzeichen einer Skoliose bzw. Verlaufsbeurteilung einer bestehenden Skoliose | Bei jedem Kind, das schnell wächst, kann es zur Progression einer Skoliose kommen. Da die Behandlung mit Wachstumshormon das Wachstum beschleunigt, ist der Patient unter der Behandlung auf Anzeichen und Progression einer Skoliose zu überwachen. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass die Behandlung mit Wachstumshormon die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht. (S. 8, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | nein |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]</p> | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Januar/2023 [1, 2]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2023 [3]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Skytrofa (previously Lonapegsomatropin Ascendis Pharma). 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma>].
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (Stand: 3. Quartal 2023). 2023.