

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Lonapegsomatropin

Dossierbewertung vom 15. Dezember 2023

Datum des Amendments: 9. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Statistische Analysen des Endpunkts „Körpergröße (SDS)“ mittels ANCOVA- und MMRM-Modellierung – Vergleich und Eignung für primär interessierende Fragestellung... 6	
4.2 Morbidität	7
5 Zusammenfassung.....	10
Referenzen	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Körpergröße (SDS) zu Monat 12 für die Studien heiGHt und CT-301-CN (SDS-Berechnung einheitlich mittels der in Studie heiGHt verwendeten Formel; einheitliches statistisches Modell ANCOVA und Metaanalyse; Analysen ohne Imputation); ITT-Population.....	8
Tabelle 2:	Vergleich der Ergebnisse Veränderung Körpergröße (SDS) zu Monat 12 für die Studie heiGHt auf Basis der unterschiedlichen Analysemodelle (präspezifiziertes und post hoc berechnetes MMRM und post hoc berechnete ANCOVA); ITT-Population....	9

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
hGH	humanes Wachstumshormon (Human Growth Hormone)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurement
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SDS	Standard Deviation Score
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Lonapegsomatropin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14. September 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie heiGHt (CT-301) sowie die Studie CT-301-CN für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. In den Studien wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichten Somatropin-Präparaten über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD untersucht. Die Studie heiGHt wurde weltweit in 15 Ländern, die Studie CT-301-CN ausschließlich in China durchgeführt.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurden seitens des pU Daten und Informationen zu verschiedenen Auswertungsvorgehen zum Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ nachgereicht [2,3]. Diese umfassten bspw. eine Berechnung der Standard Deviation Scores (SDS) in der Studie CT-301-CN anhand der Formel, welche auch in der Studie heiGHt präspezifiziert und angewendet wurde, sowie eine Metaanalyse beider Studien. Ferner wurden Auswertungen und Informationen zu MMRM- und ANCOVA-Auswertungen zu beiden Studien vorgelegt.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 5. Januar 2024 und am 26. Januar 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen zum Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lonapegsomatropin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 5. Januar 2024 und 26. Januar 2024 [2,3]
- Herstellerdossier [1]

4 Ergebnisse

4.1 Statistische Analysen des Endpunkts „Körpergröße (SDS)“ mittels ANCOVA- und MMRM-Modellierung – Vergleich und Eignung für primär interessierende Fragestellung

Für die Analysen eines Behandlungsunterschieds bezüglich der standardisierten Körpergröße (SDS) war anhand einer Präspezifizierung im statistischen Analyseplan (SAP) für die Studie heiGHT ein Mixed Model for Repeated Measurement (MMRM) und für die Studie CT-301-CN eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) vorgesehen.

Für die MMRM-Modellierung in der Studie heiGHT enthielt das ursprüngliche präspezifizierte Modell folgende Variablen: Behandlung, die Studienvisiten, an denen die Körpergröße gemessen wurde, die Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisiten und das Geschlecht sowie zur Adjustierung die jeweiligen Baselinewerte des Alters, des maximalen Wachstumshormonwerts (log-transformiert) und die standardisierte Körpergröße (SDS). Für die ANCOVA-Modellierung in der Studie CT-301-CN enthielt das präspezifizierte Modell folgende Variablen: Behandlung und das Geschlecht als Faktoren sowie zur Adjustierung die jeweiligen Baselinewerte des Alters, des maximalen Wachstumshormonwerts (log-transformiert) und die standardisierte Körpergröße (SDS). Insofern unterscheiden die beiden Modelle nicht bezüglich der eingeschlossenen Adjustierungsvariablen, jedoch aufgrund der unterschiedlichen Modell-Klasse hinsichtlich der Einflussvariablen bzw der verwendeten Daten und Zeitpunkte des Endpunkts „Körpergröße (SDS)“. So werden modell-gemäß im MMRM die einzelnen 5 Studienvisiten mit den jeweiligen Messungen der Körpergröße berücksichtigt (Woche 5, Woche 13, Woche 26, Woche 39 und Woche 52), während im ANCOVA-Modell lediglich die Körpergröße (SDS) zur Visite Woche 52 berücksichtigt wird (neben der Baseline-Visite in beiden Modellierungen).

Der Bewertung liegt das Anwendungsgebiet „Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel (GHD))“ zugrunde. Ein wesentliches krankheitsbedingtes Merkmal dieser chronischen Erkrankung ist eine verminderte Körpergröße, insbesondere auch im Vergleich zu entsprechenden normalwüchsigen (Referenz-)Populationen. Somit ist bei der Bewertung der Körpergröße die primäre Fragestellung und Ziel der Bewertung die Zunahme der Körpergröße, möglichst über einen langen Zeitraum bis zum Ende der Wachstumsphase (Schluss der Epiphysenfugen). In den vorliegenden beiden bewertungsrelevanten Studien heiGHT und CT-301-CN ist der am längsten erfasste Zeitraum derjenige bis zur Woche 52 nach Aufnahme (Baseline) in die Studie. Somit wird der maximal späteste in den Studien erfasste Zeitpunkt (Woche 52) in der Nutzenbewertung dargestellt und die zu diesem Zeitpunkt erreichte Körpergröße als bewertungsrelevant herangezogen. Der Fokus liegt damit nicht auf dem Verlauf des Wachstums bzw den Kurvenverläufen über die Beobachtungszeitraum von 52 Wochen. Im Allgemeinen verläuft das Körperwachstum eher schwankend, auch bei normalwüchsigen Kindern. Solche Schwankungen und deren Modellierungen über einen Zeitraum von 52 Woche werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als die hauptsächlich interessierende Fragestellung eingeschätzt. Der Fokus liegt dagegen auf der maximal – im Sinne der im Studienverlauf am spätesten – erreichten Körpergröße. Vor diesem Hintergrund werden die Auswertungen mittels des ANCOVA-Modells zu Woche 52 für die Nutzenbewertung herangezogen. Anhand der Nachreichungen des pU können somit für beide Studien vergleichbare Analysemodelle herangezogen werden und diese auch metaanalytisch gepoolt werden (Heterogenität $I^2 = 0\%$). Für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ in der Studie heiGHT ergibt sich hieraus ebenso wie in der Studie CT-301-CN ein niedriges Verzerrungspotential.

Einer der möglichen Vorteile eines MMRM gegenüber einer ANOVA spielt bei der vorliegenden Datenkonstellation keine bewertungsrelevante Rolle: Im MMRM können fehlende Daten, soweit diese zufällig verteilt sind, im Modell mit geschätzt werden, sodass Personen mit fehlenden Daten in der Auswertung nicht vollständig unberücksichtigt bleiben wie dies beim ANCOVA-Modell der Fall ist (es sei denn es wurden Imputationen durchgeführt). In den Studien heiGht und CT-301-CN und deren jeweiligen Studienarmen lagen jedoch für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ die Anteile an fehlenden Werten so niedrig (rund 1 %), dass eine mögliche Verzerrung als vernachlässigbar eingeschätzt wird.

Außerdem können in einem MMRM anhand der Einbeziehung mehrerer Messzeitpunkte und der Berücksichtigung von entsprechenden Kovariablen sowie deren adäquater Modellierung Kurvenverläufe wie der Verlauf des Körperwachstums geschätzt werden. Ähnlich einem Vergleich der jeweiligen Flächen unter solchen Wachstumskurven („Area Under the Curve“) können die Verläufe der beiden Behandlungsgruppen über den 52-wöchigen Beobachtungszeitraum verglichen werden und es kann bewertet werden, ob sich die Kurvenverläufe signifikant voneinander unterscheiden. Wie oben beschrieben ist der Verlauf der Körperwachstumskurven im Anwendungsgebiet nicht die primäre Fragestellung und ein MMRM liegt auch nur für die Studie heiGht vor. Der pU legte mit der schriftlichen Stellungnahme eine Post-hoc-Modellierung des MMRM der Körpergröße (SDS) für die Studie heiGht vor, die entgegen der ursprünglich präspezifizierten Modellierung auch Interaktionsterme der Studienvisiten mit den jeweiligen Baselinewerten von Geschlecht, Alter, maximalem hGH-Spiegel im Stimulationstest und Körpergröße in das Modell einschloss. Somit konnte ein möglicher unterschiedlicher Einfluss dieser Baseline-Variablen auf die Körpergröße (SDS) zu den einzelnen 5 Erhebungszeitpunkten berücksichtigt werden. Hierbei scheint der hGH-Spiegel zu Baseline im weiteren Verlauf ab der Visite zu Woche 26 keinen variierenden Einfluss mehr zu haben, ebenso nicht das Geschlecht (p-Werte der Interaktionsterme $> 0,05$). Weitere Informationen zu Modellspezifizierungen wie eine Prüfung und ggf. Berücksichtigung möglicher nicht-linearer Verläufe bzw. Zusammenhänge, der Geeignetheit der im Modell verwendeten Kovarianzmatrix oder Angaben zur Modellgüte liegen nicht vor, sodass die Adäquatheit des Modells nicht abschließend beurteilt werden kann. Die vorgelegte erweiterte Post-hoc-Modellierung des MMRM zeigt Ergebnisse, die dem ANCOVA-Modell zu Woche 52 ähneln (siehe Tabelle 2).

4.2 Morbidität

Körpergröße (SDS)

Die Ergebnisse anhand der gleichen Berechnungsmethode der SDS in beiden Studien (siehe Kapitel 2.3.2 der Nutzenbewertung [4]) ergaben für die Studie CT-301-CN leicht geringere, aber weiterhin statistisch signifikante Veränderungen über die 52-Wochen-Periode. Für die Studie heiGht resultierten anhand des vergleichbaren ANCOVA-Modells wie in der Studie CT-301-CN ebenfalls statistisch signifikante Veränderungen über die 52-Wochen-Periode (siehe Tabelle 1). Ebenso zeigt sich in der gepoolten metaanalytische Auswertung eine statistisch signifikante Veränderung der Körpergröße (SDS) über die 52-Wochen-Periode (LS-MWD: 0,15 (95%-KI: [0,07; 0,23]); $p = 0,0002$).

Tabelle 1: Körpergröße (SDS) zu Monat 12 für die Studien heiGHT und CT-301-CN (SDS-Berechnung einheitlich mittels der in Studie heiGHT verwendeten Formel¹); einheitliches statistisches Modell ANCOVA und Metaanalyse; Analysen ohne Imputation); ITT-Population

Körpergröße (SDS) zu Monat 12	Studie heiGHT		Studie CT-301-CN		Metaanalyse	
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin N = 205	Somatropin N = 109
<i>Baseline</i>						
n (%)	105 (100)	56 (100)	100 (100)	53 (100)		
MW (SD)	-2,89 (0,85)	-3,00 (0,90)	-2,64 (1,01)	-2,69 (0,83)		
MW [95%-KI]					-2,37 [-2,46; -2,27]	-2,49 [-2,64; -2,35]
<i>Monat 12</i>						
n (%)	104 (99,0)	55 (98,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MW (SD)	-1,87 (0,71)	-2,05 (0,81)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12 (ANCOVA)</i>						
n (%)	104 (99,0)	55 (98,2)	98 (98,0) ²	52 (98,1) ²		
LS-MW (SE)	1,10 (0,04) ³	0,96 (0,05) ³	0,96 (0,04) ⁴	0,81 (0,05) ⁴		
LS-MW [95%-KI]					1,03 [0,97; 1,09]	0,88 [0,81; 0,96]
<i>Gruppenunterschied der Veränderung (ANCOVA)</i>						
LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	0,14 [0,028; 0,257]; 0,015 ³		0,16 [0,049; 0,262]; 0,0046 ⁴		0,15 [0,07; 0,23]; 0,0002	
Hedges' g [95%-KI] ⁵	0,24 [-0,089; 0,566]		k. A.		0,331 [0,096; 0,57]	

¹ Vorliegend sind Nachberechnungen zur Studie CT-301-CN und zur Metaanalyse dargestellt, bei welchen zur Berechnung der Körpergröße (SDS) die gleiche Formel $SDS = ((Größe^L / M) - 1) / (L * S)$ verwendet wurde, wie für die Studie heiGHT präspezifiziert und angewendet (s. a. Kapitel 2.3.2 der Nutzenbewertung [4]). Die Ergebnisse der Studie heiGHT stellen die präspezifizierte Auswertung mittels dieser Formel dar.

² Angaben zu Rückläufen entstammen der Nutzenbewertung für die Berechnungen auf Grundlage der SDS-Formel gemäß der Präspezifizierung in der Studie CT-301-CN. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wurden die Rückläufe für die Berechnung anhand der SDS-Formel wie in der Studie heiGHT nicht angegeben.

³ Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie heiGHT für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert. Das Modell berücksichtigte das Alter zu Baseline, den maximalen Wachstumshormonwert zu Baseline (log-transformiert), den Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie das Geschlecht und die Behandlung als Faktor.

⁴ Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. In das Modell gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert zu Baseline (log-transformiert), der Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie das Geschlecht und die Behandlung als Faktor ein. Vorliegend sind die Ergebnisse der ANCOVA anhand der post hoc angewendeten SDS-Formel wie in der Studie heiGHT dargestellt.

⁵ Bezugswert von Hedges' g unklar.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; L: Schiefe; LS: Least Squares; M: Median der Körpergröße gemäß CDC-Wachstumstabellen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler.

Tabelle 2: Vergleich der Ergebnisse Veränderung Körpergröße (SDS) zu Monat 12 für die Studie heiGHt auf Basis der unterschiedlichen Analysemodelle (präspezifiziertes und post hoc berechnetes MMRM und post hoc berechnete ANCOVA); ITT-Population [1,3]

Studie heiGHt Analysemodell	Differenz der Veränderung über 52 Wochen zwischen Lonapegsomatropin und Somatropin	
	LS-MWD [95%-KI]	p-Wert
Präspezifizierte MMRM-Analyse (entsprechend Nutzenbewertung [4], Tabelle 13)	0,11 [-0,031; 0,259]	0,12
ANCOVA-Modell (entsprechend Tabelle 1)	0,14 [0,028; 0,257]	0,015
Modifizierte Post-hoc-MMRM-Analyse	0,14 [0,030; 0,257]	0,013

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; SDS: Standard Deviation Score.

5 Zusammenfassung

Anhand der nachgereichten Unterlagen können für die beiden Studien heiGHt und CT-301-CN vergleichbare statistische Analyse-Verfahren (ANCOVA) für die Auswertung der standardisierten Körpergröße (SDS) herangezogen werden. Aufgrund dessen und der Ähnlichkeit der Studien (vernachlässigbare Heterogenität) können diese Daten dann auch metaanalytisch zusammengefasst werden. Hierbei zeigte sich in beiden Studien eine statistisch signifikante Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zugunsten von Lonapegsomatropin gegenüber Somatropin über 52 Wochen. In der Metaanalyse ergab sich gleichermaßen ein Vorteil für Lonapegsomatropin mit einer LS-MWD von 0,15 (95%-KI: [0,07; 0,23]); $p = 0,0002$.

Referenzen

1. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Lonapegsomatropin (Skytrofa): Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.09.2023. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7019/2023_09_14_Modul4A_Lonapegsomatropin.pdf.
2. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lonapegsomatropin (Skytrofa) [unveröffentlicht]. 05.01.2024.
3. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lonapegsomatropin (Skytrofa); Nachreichung [unveröffentlicht]. 26.01.2024.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Lonapegsomatropin [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.12.2023. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7023/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonapegsomatropin_D-972.pdf.