

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somatrogon (Ngenla[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität	10
Abbildung 1-2: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	11
Abbildung 1-3: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit	11
Abbildung 1-4: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf Systemorganklasse (SOC)/ Preferred Term (PT) Ebene	12
Abbildung 1-5: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
GHD	Wachstumshormonmangel (<i>Growth Hormone Deficiency</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hGH	Wachstumshormon (<i>Human Growth Hormone</i>)
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares Method
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping); GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel, Belgien
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Somatrogon
Handelsname:	Ngenla®
ATC-Code:	H01AC08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	--
Pharmazentralnummer (PZN)	17591695 17591703
ICD-10-GM-Code	E23.0
Alpha-ID	I84243 Isolierter Hypophysenhormonmangel I77609 Isolierter Somatotropinmangel I119743 Kongenitaler isolierter Wachstumshormonmangel I27893 Wachstumshormonmangel
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer;	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	14.02.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel	Nicht zutreffend (Orphan Drug)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Somatrogen den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 24. Januar 2013 besitzt. Damit gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Somatrogen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 Sozialgesetzbuch V als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Somatrogen. Da es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß Anerkennung der Orphan Designation handelt, gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung der Europäischen Kommission als belegt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Somatrogen im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CP-4-006 (C0311009). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte offene Phase-III-Studie, bei der pädiatrische Patienten mit Wachstumsstörungen durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon mit Somatrogen im Interventionsarm oder mit Genotropin (Wirkstoff: Somatotropin) im Kontrollarm behandelt worden sind. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in den nachfolgenden Grafiken dargestellt.

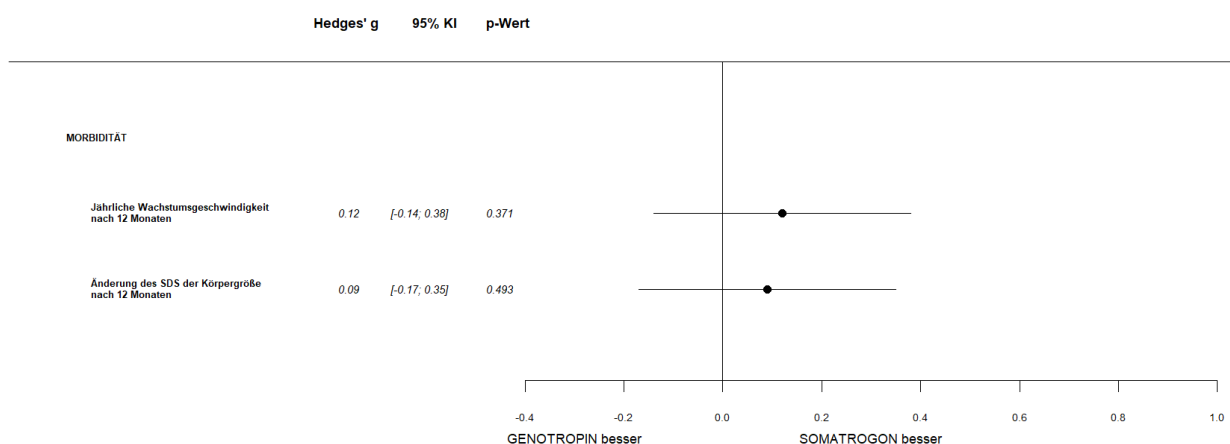


Abbildung 1-1: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität

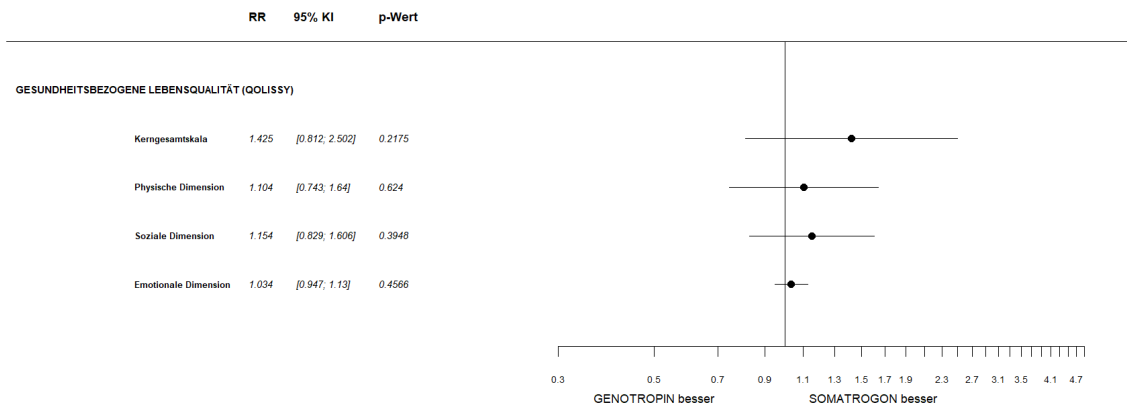


Abbildung 1-2: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

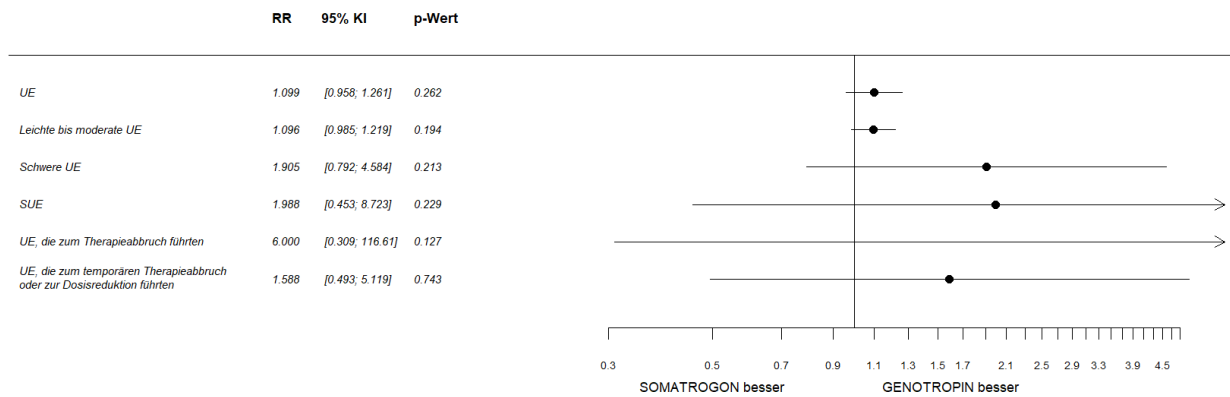


Abbildung 1-3: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit

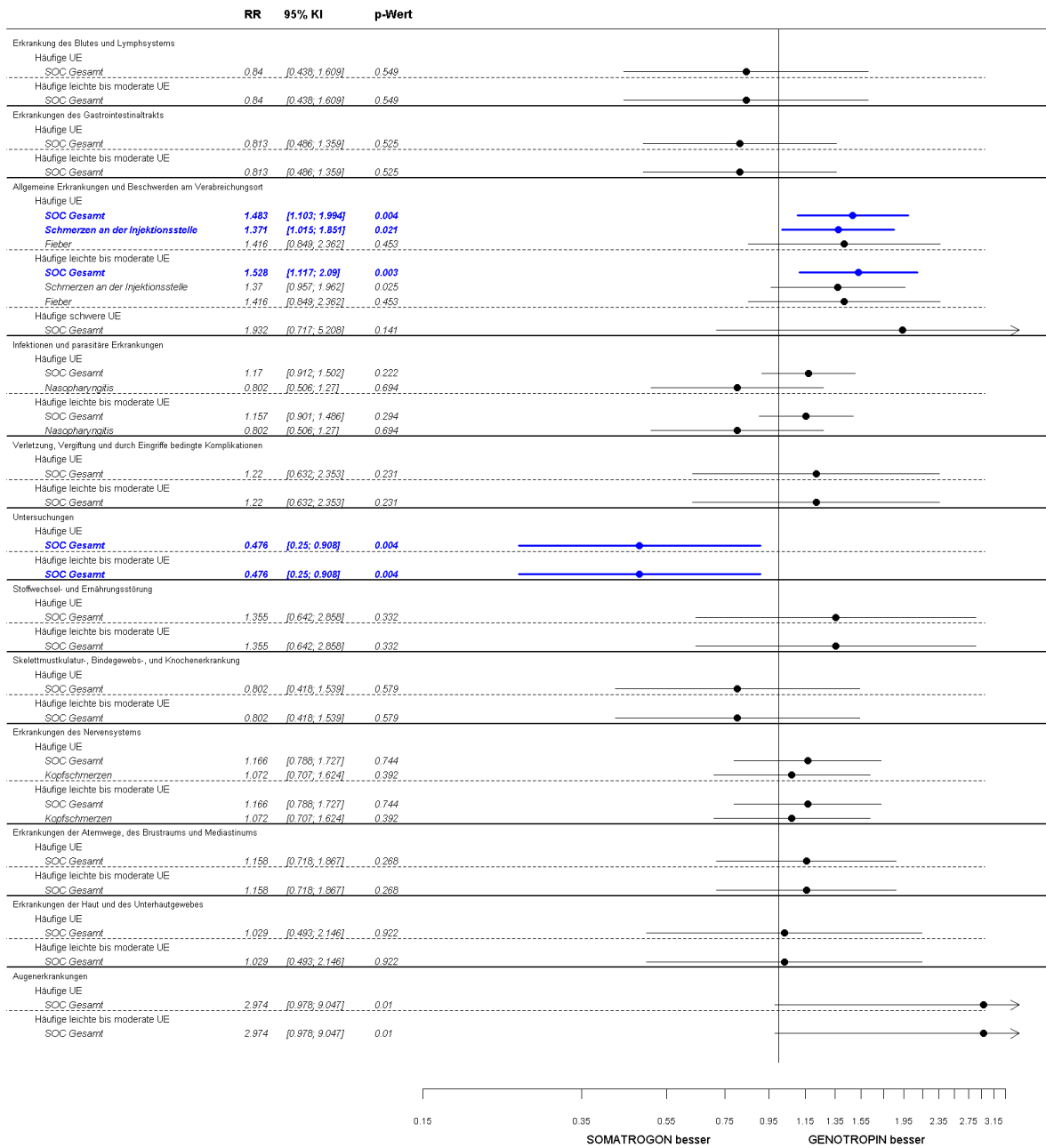


Abbildung 1-4: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf Systemorganklasse (SOC)/ Preferred Term (PT) Ebene

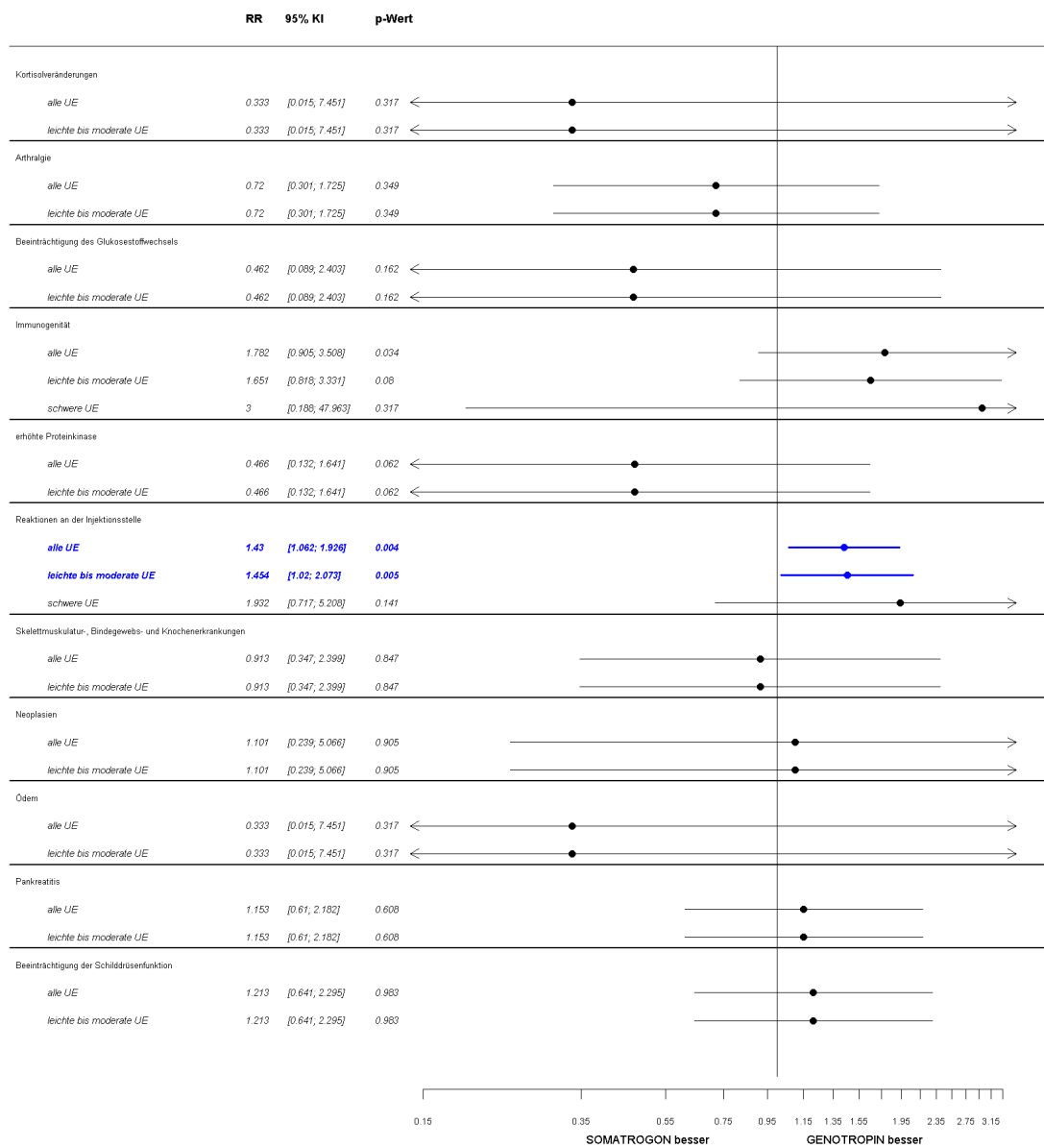


Abbildung 1-5: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der Wachstumsgeschwindigkeit und der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) erhoben.

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, zeigt Somatrogon in der Wachstumsgeschwindigkeit einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil gegenüber Genotropin (Hedges' g [95 %-KI]: 0,12 [-0,14; 0,38]). Auch für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) wird ein numerischer Vorteil beobachtet (Hedges' g [95 %-KI]: 0,09 [-0,17; 0,35]).

Bei der Einordnung der beobachteten Unterschiede und des fehlenden statistischen Nachweises überlegener Wirksamkeit von Somatrogon muss das Nicht-Unterlegenheits-Design der zugrunde gelegten Studie und die darauf aufbauende Fallzahlschätzung mitberücksichtigt werden. Das primäre Studienziel, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Somatrogon gegenüber Genotropin bezogen auf die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, wurde erreicht.

Somatrogon zeigt demnach gegenüber Genotropin eine mindestens gleich gute Wirksamkeit, weist durch die seltenere Applikation allerdings gleichzeitig eine deutlich reduzierte Invasivität auf.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des QoLISSY bewertet, eines validierten Fragebogens, der die Auswirkungen von Kleinwuchs auf Kinder aus der Eltern- und der Kinder-Perspektive misst.

Sowohl in der Kerngesamtskala als auch in den 3 Sub-Skalen „Physische Dimension“, „Soziale Dimension“ und „Emotionale Dimension“ lassen sich leichte numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Vorteile in der Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Somatrogen gegenüber Genotropin beobachten.

Kleinwuchs und die damit verbundenen psychologischen Probleme können zu Einschränkungen in der Lebensqualität führen. Dementsprechend spiegeln sich die Verbesserungen in der Wachstumsgeschwindigkeit und in der Veränderung der standardisierten Körpergröße in beiden Gruppen grundsätzlich in der positiven Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In beiden Behandlungsarmen zeigt sich insgesamt eine Verbesserung, wobei sie unter Somatrogen durchgehend stärker ausgeprägt ist als unter Genotropin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse des QoLISSY zeigt sich unter Somatrogen eine mit Genotropin vergleichbare positive Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde anhand des Auftretens von UE verschiedener Schweregrade und anhand des Auftretens von spezifischen UE (UE von besonderem Interesse) bewertet.

Die meisten der im Studienverlauf beobachteten UE waren leicht bis moderat. In der Gesamtrate leichter bis moderater UE lag der Anteil an Patienten im Somatrogen-Arm bei 87,2 % und im Genotropin-Arm bei 82,6 %. Darüber hinaus traten insgesamt nur wenige schwere UE und SUE auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auf SOC- und PT-Ebene waren die UE jeglichen Schweregrads zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls größtenteils vergleichbar. Lediglich in 3 von 12 SOC bei den häufigen UE bestand ein statistisch signifikanter Unterschied. In der SOC „Untersuchungen“ wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Somatrogen festgestellt. So lag der Anteil im Somatrogen-Arm bei 7,3 % und im Genotropin-Arm bei 19,1 %, wobei erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut hierauf den deutlichsten Einfluss haben (Somatrogen: 1,8 %, Genotropin: 7,0 %). In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lag der Anteil im Somatrogen-Arm bei 49,5 % und im Genotropin-Arm bei 33,0 %. Im dazugehörigen PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ lag der Anteil im Somatrogen-Arm bei 39,4 % und im Genotropin-Arm bei 25,2 %. Dabei handelte es sich jedoch überwiegend um leichte bis moderate sowie kurzzeitige Ereignisse. Bei schweren UE oder bei anderen PT in dieser SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinzu kommt, dass sich die Erhebungsweisen der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Behandlungsarmen unterschieden. Während im Somatrogen-Arm eine Dokumentation über das Patiententagebuch nach jeder Injektion vorgesehen war, war die wöchentliche Dokumentation im Genotropin-Arm nicht zeitlich an die Verabreichung der Injektionen gebunden. Zudem sollten Patienten im Genotropin-Arm nur 1 Injektion pro Woche bewerten. Die Vergleichbarkeit der auf diese Weise erhobenen Werte zu Reaktionen auf die Injektion ist dadurch eingeschränkt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Genotropin gegenüber Somatrogen bei der Immunogenität mit einem Anteil von 18,3 % im Somatrogen-Arm und 7,8 % im Genotropin-Arm. Bei den Reaktionen an der Injektionsstelle für die UE jeglichen Schweregrads lag der Anteil im Somatrogen-Arm mit 43,1 % signifikant höher als im Genotropin-Arm mit 25,2 %. Hierbei handelt es sich größtenteils um leichte bis moderate Ereignisse, die im Somatrogen-Arm bei 42,2 % der Patienten und im Genotropin-Arm bei 24,3 % der Patienten auftraten (RR [95 %-KI]: 1,454 [1,020; 2,073]; $p=0,0048$). Analog zu den Ereignissen des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“, welcher auch Bestandteil des hier genannten UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ist, sei hierbei einschränkend darauf verwiesen, dass es sich überwiegend um kurzzeitige Ereignisse handelt und die Vergleichbarkeit der Häufigkeiten von Injektionsschmerzen zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Dokumentationsweise eingeschränkt ist.

In den restlichen UE von besonderem Interesse aus RCT wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

In der Gesamtschau der Verträglichkeit ergibt sich ein mit der täglichen Genotropin-Gabe vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil für Somatrogen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die Behandlung der Patienten mit Somatrogen erweist sich als wirksam bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon. Die positive Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist vergleichbar zu Genotropin, wobei durch die seltenere Applikation von Somatrogen eine deutlich reduzierte Invasivität gegeben ist.

Aufgrund der Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet ist hierbei eine deutliche Präferenz zur selteneren Applikation der Spritzen und der damit einhergehenden geringeren Invasivität bei der Behandlung von Wachstumsstörungen hervorzuheben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somatrogon erweist sich insgesamt als gut verträglich. Im Vergleich zu Genotropin zeigen sich negative Effekte bei niedriggradigen und kurzzeitigen UE des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und bei der Immunogenität. Da die Werte des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ in beiden Armen unterschiedlich erhoben wurden, ist die Interpretation der Ergebnisse jedoch eingeschränkt. Dem stehen signifikante Vorteile bei UE der SOC „Untersuchungen“ gegenüber, größtenteils basierend auf dem Ereignis „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“.

In der Gesamtabwägung zeigt sich für Somatrogon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon eine mit Genotropin vergleichbare gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei gleichzeitig reduzierter Applikations-Invasivität. Diese Ergebnisse werden auch unterstrichen von einer Phase 3 Cross-Over Studie zur Untersuchung der Patientenbelastung durch eine wöchentliche Behandlung mit Somatrogon im Vergleich zu einer täglichen Genotropin®-Behandlung. Hier zeigt sich eine eindeutige Präferenz der Patienten für die Somatrogon-Applikation, wobei sich die überwiegende Mehrheit der dort untersuchten Patienten (77 von 84, 91,7 %) für eine wöchentliche Behandlung von Somatrogon gegenüber einer täglichen Genotropin®-Gabe entscheiden würde.

Es ergibt sich daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen, der sich jedoch nicht quantifizieren lässt. In der Gesamtbewertung wird unter Berücksichtigung der Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Somatrogon wird angewendet für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon. Bei dem Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die auf eine unzureichende Bildung und Sekretion des Wachstumshormons (*Human Growth Hormone*, hGH; auch Somatotropin genannt) aus dem Hypophysenvorderlappen zurückzuführen ist. Man unterscheidet zwischen einem angeborenen und einem erworbenen GHD. In den meisten Fällen ist die Ursache unbekannt (sog. idiopathischer GHD). Die Diagnostik erfordert sorgfältige klinische und auxologische Untersuchungen in Kombination mit laborchemischen und bildgebenden Verfahren. Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zur Behandlung des Kleinwuchses durch GHD lautet die Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie, sowie internationaler Leitlinien, dass eine Therapie mit rekombinant hergestelltem Somatotropin erfolgen soll. Dieses wird mit einer dem Gewicht entsprechenden Dosis täglich abends injiziert, um die physiologische GH-Ausschüttung zu imitieren. Wird die Substitutionstherapie frühzeitig gestartet und findet eine regelmäßige Anpassung der gewichtsabhängigen Dosen statt, so sind Endgrößen im Bereich der genetischen Zielgröße erreichbar. Beim Erreichen der Therapieziele können auch die mit dem Kleinwuchs in Zusammenhang stehenden psychosozialen Probleme der Patienten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beruflicher, ökonomischer, gesellschaftlicher und privater Hinsicht reduziert werden. Daneben können durch die Erkrankung bedingte Faktoren wie ein erhöhter Body-Mass-Index, ein erhöhter Körperfettanteil, sowie eine verringerte fettfreie Körper- bzw. Muskelmasse und eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit durch die Behandlung verbessert werden. Die in Deutschland zugelassenen kurz wirksamen Wachstumshormon-Präparate müssen täglich subkutan injiziert werden. Diese täglich erforderliche Anwendung wird von vielen Patienten und deren Familien/ Betreuern als erhebliche Belastung wahrgenommen. Die Therapieadhärenz erwies sich als suboptimal mit sinkender Adhärenz bei steigender Therapiedauer. So konnte im Rahmen einer Datenbankanalyse dargestellt werden, dass 52 % der Patienten aufgrund einer schlechten Adhärenz die Behandlung frühzeitig abbrechen. Daher sind Maßnahmen notwendig, die die Einhaltung und Durchführung der Therapie steigern. Daraus ergibt sich der Bedarf für lange wirksame Wachstumshormone (*Long-acting Growth Hormone*, LAGH), die das Therapiespektrum erweitern und mehr Flexibilität und Freiraum im Behandlungsalltag ermöglichen. Es wird erwartet, dass diese neue Therapieoption zu einer verbesserten Adhärenz führt und dadurch eine Optimierung der Ziele der GH-Therapie erreicht wird. Langfristig könnte somit eine Verbesserung weiterer Faktoren, wie z. B. eine Steigerung der Lebensqualität erzielt werden. Somatrogen weist als LAGH einen einzigartigen Wirkmechanismus auf, der eine tägliche Injektion überflüssig macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel	5.711 bis 6.546
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5.711 bis 6.546
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel	15.414,60 € - 76.287,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend (Orphan Drug)				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Ngenla® beschrieben. Die nachfolgenden Informationen wurden der aktuellen Fachinformation von Ngenla® entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,66 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion.

Mit dem Multi-Dosis-Fertigpen kann die vom Arzt verordnete Dosis eingestellt und verabreicht werden. Die Dosis kann basierend auf der Fachkenntnis des Arztes hinsichtlich der individuellen Bedürfnisse des Patienten auf- oder abgerundet werden.

Wenn eine höhere Dosis als 30 mg benötigt wird (d. h. Körpergewicht > 45 kg), müssen zwei Injektionen verabreicht werden.

Startdosis für Patienten, die von einer täglichen Wachstumshormonanwendung wechseln

Bei Patienten mit Umstellung von täglich verabreichten Wachstumshormonpräparaten kann die wöchentliche Therapie mit Somatrogen mit einer Dosis von 0,66 mg/kg/Woche am Tag nach der letzten täglichen Injektion begonnen werden.

Dosistitration

Die Somatrogen-Dosis kann bei Bedarf auf der Grundlage der Wachstumsgeschwindigkeit, unerwünschten Nebenwirkungen, des Körpergewichts und der Serumkonzentration des IGF-1 angepasst werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Überwachung der IGF-1-Werte sollten die Proben 4 Tage nach der vorherigen Dosis genommen werden. Dosisanpassungen sollten das Ziel haben, einen mittleren IGF-1-SDS im normalen Bereich zu erreichen, d. h. zwischen - 2 und + 2 (vorzugsweise nah an 0 SDS).

Bei Patienten, deren IGF-1-Serumkonzentration den mittleren Referenzwert für das jeweilige Alter und Geschlecht um mehr als 2 SDS überschreitet, sollte die Dosis von Somatrogen um 15 % reduziert werden. Bei manchen Patienten kann mehr als eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Behandlungsdauer, Bewertung und Abbruch der Behandlung

Die Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sollte in 6 bis 12 Monatsintervallen angestrebt werden und kann durch eine Bewertung der wachstumsrelevanten, biochemischen Parameter (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel) und dem Pubertätsstatus durchgeführt werden. Eine routinemäßige Überwachung der Serum IGF-1-SDS Werte über den Zeitraum der Behandlung wird empfohlen. Während der Pubertät muss die Untersuchung häufiger in Betracht gezogen werden.

Bei Anzeichen für einen Schluss der Epiphysenfugen muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung muss auch abgebrochen werden, sobald die Patienten ihre Endhöhe erreicht haben oder nah an ihrer Endhöhe sind, d. h. wenn die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 cm/Jahr fällt oder das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt.

Auslassen einer Dosis

Die Patienten sollten stets denselben Wochentag für die Verabreichung des Arzneimittels beibehalten. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte Somatrogen so bald wie möglich innerhalb von 3 Tagen nach der ausgelassenen Dosis verabreicht werden. Anschließend sollte das gewohnte 1-mal wöchentliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden. Sind mehr als 3 Tage seit dem Auslassen der Dosis vergangen, wird die vergessene Dosis übersprungen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag verabreicht. In beiden Fällen können die Patienten anschließend ihr gewohntes 1-mal wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen.

Änderung des Injektionstags

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann bei Bedarf geändert werden, sofern das Intervall zwischen 2 Dosen mindestens 3 Tage beträgt. Nach der Wahl eines neuen Injektionstags sollte die 1-mal wöchentliche Dosierung fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Somatrogen bei Patienten im Alter über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Somatrogen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Somatrogen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Somatrogen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern im Alter unter 3 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Somatrogen wird als subkutane Injektion verabreicht.

Somatrogen wird in den Bauch, Oberschenkel, das Gesäß oder den Oberarm injiziert. Bei jeder Verabreichung sollte eine andere Injektionsstelle gewählt werden. Injektionen in den Oberarm und in das Gesäß sollten von der Betreuungsperson verabreicht werden.

Der Patient und die Betreuungsperson sollten geschult werden, um sicherzustellen, dass die Anwendungsweise verstanden wird und um die Selbst-Anwendung zu unterstützen.

Falls für die Verabreichung der vollständigen Dosis mehr als eine Injektion erforderlich ist, sollte für jede Injektion eine andere Injektionsstelle gewählt werden.

Somatrogen wird 1-mal wöchentlich jeweils am selben Wochentag injiziert. Die Tageszeit ist beliebig.

Ngenla 24 mg Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen gibt Dosen von 0,2-12 mg Somatrogen in Schritten von 0,2 mg (0,01 ml) ab.

Ngenla 60 mg Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen gibt Dosen von 0,5-30 mg Somatrogen in Schritten von 0,5 mg (0,01 ml) ab.

Hinweise zum Arzneimittel vor der Verabreichung finden sich in Abschnitt 6.6 der Fachinformation und am Ende der Packungsbeilage.

Gegenanzeigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Basierend auf Erfahrungen mit täglich verabreichten Wachstumshormonpräparaten darf Somatrogen bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität nicht angewendet werden. Bevor eine Therapie mit Wachstumshormon (GH) begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumoren inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Somatrogen darf bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Förderung des Körperwachstums eingesetzt werden.

Patienten mit akuten kritischen Erkrankungen, die an Komplikationen nach operativen Eingriffen am offenen Herzen, Operationen im Abdominalbereich, unfallbedingtem Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden, dürfen nicht mit Somatrogen behandelt werden (zu Patienten unter Substitutionstherapie, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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.

Überempfindlichkeit

Schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Angioödem) wurden bei täglich angewendeten Wachstumshormonpräparaten berichtet. Falls es zu einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion kommt, muss die Anwendung von Somatrogen umgehend beendet werden. Die Patienten sollten umgehend eine Standardbehandlung erhalten und bis zum Abklingen der Krankheitszeichen und Symptome überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Hypoadrenalismus

Basierend auf publizierten Daten haben Patienten mit bestehendem Hypophysenhormonmangel oder Risiko für einen solchen Mangel, die eine tägliche Wachstumshormontherapie erhalten, möglicherweise ein Risiko für verringerte Cortisolwerte im Serum und/ oder eine Aufdeckung eines bisher nicht diagnostizierten zentralen (sekundären) Hypoadrenalismus. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Somatrogen-Therapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Patienten sollten auf verringerte Cortisolwerte im Serum und Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bekanntem Hypoadrenalismus auf die Notwendigkeit einer Erhöhung der Glukokortikoiddosis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die Umwandlung von T4 zu T3 außerhalb der Schilddrüse und kann dadurch eine beginnende Hypothyreose aufdecken. Patienten mit bestehender Hypothyreose sollten je nach Indikation basierend auf der klinischen Bewertung vor Beginn der Behandlung mit Somatrogen entsprechend behandelt werden. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Wachstumshormonbehandlung interferiert, sollte die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Prader-Willi-Syndrom

Es wurden keine Studien zu Somatrogen bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom durchgeführt. Somatrogen wird nicht für die Langzeitbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms angewendet, es sei denn, es wurde auch ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert. Bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen, wurde nach Einleitung einer Wachstumshormontherapie über das Auftreten von plötzlichen Todesfällen berichtet: starkes Übergewicht, Obstruktion der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese oder eine nicht identifizierte Atemwegsinfektion.

Glukosestoffwechsel

Die Behandlung mit Wachstumshormonpräparaten kann die Insulinsensitivität herabsetzen und Hyperglykämie induzieren. Bei Patienten mit Glukoseintoleranz oder anderen Risikofaktoren für Diabetes sollte während der Behandlung mit Somatrogen eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die Somatrogen erhalten, könnte eine Anpassung der antidiabetischen Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Neoplasie

Bei Patienten mit einer überstandenen malignen Erkrankung sollte besonders auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs geachtet werden. Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder Wachstumshormonmangel als Folge einer intrakraniellen Läsion sollten routinemäßig auf ein Fortschreiten oder Wiederauftreten des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses untersucht werden. Es wurde unter Behandlung mit Somatropin bei Patienten nach in der Kindheit überstandener Krebserkrankung ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neoplasie berichtet. Diese zweiten Neoplasien waren am häufigsten intrakranielle Tumoren, insbesondere Meningeome, nach Bestrahlung des Kopfes zur Behandlung der ersten Neoplasie.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Intrakranielle Hypertonie (IH) mit Papillenödem, Ataxie, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/ oder Erbrechen wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten berichtet, die mit Wachstumshormonpräparaten behandelt wurden. Bei der Einleitung der Behandlung und falls klinisch erforderlich, sollte eine Funduskopie durchgeführt werden. Bei Patienten mit klinischem Nachweis einer IH oder Hinweis auf eine IH in der Funduskopie sollte Somatrogen vorübergehend abgesetzt werden. Derzeit liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um verbindliche Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormonen nach Abklingen der IH geben zu können. Falls die Behandlung mit Somatrogen wieder aufgenommen wird, ist eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer IH erforderlich.

Akute kritische Erkrankung

Bei kritisch kranken erwachsenen Patienten, die an Komplikationen nach operativen Eingriffen am offenen Herzen, Operationen im Abdominalbereich, unfallbedingtem Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz leiden, war die Mortalität höher bei Patienten, die mit 5,3 mg oder 8 mg Somatropin täglich (d. h. 37,1-56 mg/Woche) behandelt wurden im Vergleich zu Placebo, 42 % vs. 19 %. Basierend auf dieser Information, sollten diese Patienten nicht mit Somatrogen behandelt werden. Da es keine Informationen zur Sicherheit einer Wachstumshormonsubstitutionstherapie bei Patienten mit akuter kritischer Erkrankung gibt, sollte der Nutzen einer Weiterbehandlung mit Somatrogen in dieser Situation gegen das mögliche Risiko abgewogen werden. Bei allen Patienten, die die gleiche oder eine ähnliche akute kritische Erkrankung entwickeln, muss der mögliche Nutzen der Behandlung mit Somatrogen gegen das potentielle Risiko abgewogen werden.

Pankreatitis

Wenngleich eine Pankreatitis bei mit Wachstumshormonpräparaten behandelten Patienten selten beobachtet wird, sollte bei mit Somatrogen behandelten Patienten, die unter der Behandlung starke abdominale Schmerzen entwickeln, eine Pankreatitis in Erwägung gezogen werden.

Skoliose

Da Somatrogen die Wachstumsrate erhöht, sollten Patienten während der Behandlung auf Anzeichen der Entwicklung oder des Fortschreitens einer Skoliose überwacht werden.

Epiphysenstörungen

Epiphysenstörungen, einschließlich Verschiebungen der Oberschenkelkopfeiphyse, können bei Patienten mit endokrinologischen Störungen oder Patienten mit schnellem Längenwachstum häufiger vorkommen. Kinder oder Jugendliche, die während der Behandlung anfangen zu hinken oder über Hüft- oder Knieschmerzen klagen, sollten sorgfältig untersucht werden.

Orale Östrogen therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Orales Östrogen beeinflusst die IGF-1-Antwort auf Wachstumshormon. Bei mit Somatrogen behandelten Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie beginnen oder beenden, ist der IGF-1-Wert zu überwachen, um zu bestimmen, ob die Dosis des Wachstumshormons angepasst werden sollte, um den IGF-1-Serumspiegel im Normalbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patientinnen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis Somatrogen erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Metacresol

Myositis ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die möglicherweise durch das Konservierungsmittel Metacresol verursacht werden könnte. Bei Auftreten einer Myalgie oder unverhältnismäßig großem Schmerz an der Injektionsstelle sollte eine Myositis in Betracht gezogen werden. Wenn diese bestätigt wird, sollten andere Wachstumshormonpräparate ohne Metacresol angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Glukokortikoide

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden kann die wachstumsfördernde Wirkung von Somatrogen hemmen. Bei Patienten mit einem adrenocorticotropem Hormon (ACTH)-Mangel sollte die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu vermeiden. Bei Patienten unter Behandlung mit Glukokortikoiden sollte daher das Wachstum sorgfältig überwacht werden, um so den möglichen Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf das Wachstum bewerten zu können. Wachstumshormone verringern die Umwandlung von Cortison in Cortisol und kann einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glukokortikoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Insulin und Antidiabetika

Bei Patienten mit arzneimittelpflichtigem Diabetes mellitus ist unter Umständen nach Beginn der Behandlung mit Somatrogen eine Anpassung der Insulindosis und/ oder der Dosis des oralen/ injizierbaren Antidiabetikums erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schilddrüsenmedikamente

Die Behandlung mit täglich verabreichtem Wachstumshormon kann eine zuvor nicht diagnostizierte oder subklinische zentrale Hypothyreose aufdecken. Möglicherweise muss eine Thyroxinersatztherapie eingeleitet oder angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Orale Östrogentherapie

Bei Patientinnen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis Somatrogen erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Von Cytochrom P450 verstoffwechselte Präparate

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Somatrogen durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass Somatrogen *in vitro* die CYP3A4-mRNA-Expression induziert. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt. Studien mit anderen humanen GH-Rezeptor-Agonisten, die bei Kindern und Erwachsenen mit GHD und gesunden älteren Männern durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass die Gabe von Wachstumshormonen die Ausscheidung von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom-P450-Isoenzyme, insbesondere CYP3A, verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Die Ausscheidung von Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), kann erhöht sein und könnte zu einer geringeren Exposition gegenüber solchen Substanzen führen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somatrogen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf unmittelbare oder mittelbare schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Somatrogen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Somatrogen/ seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Somatrogen-Therapie unterbrochen/ auf die Behandlung verzichtet werden sollte, wobei die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile einer Behandlung für die Mutter gegeneinander abzuwägen sind.

Fertilität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden keine Studien beim Menschen zum Risiko einer Infertilität bei Frauen oder Männern im reproduktionsfähigen Alter durchgeführt. In einer Studie an Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Studien zu Einzeldosen von Somatrogon über 0,66 mg/kg/Woche wurden nicht durchgeführt.

Basierend auf den Erfahrungen mit täglich verabreichten Wachstumshormonpräparaten könnte eine akute Überdosierung anfänglich zu Hypoglykämie und in weiterer Folge zu Hyperglykämie führen. Bei chronischer Überdosierung könnte es in Übereinstimmung mit den Auswirkungen eines Übermaßes an Wachstumshormon zu Anzeichen und Symptomen von Gigantismus und/ oder Akromegalie kommen.

Eine Überdosierung von Somatrogon sollte mit allgemein unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.