

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somatrogon (Ngenla[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Molekulare Mechanismen von GH (Somatotropin) und IGF-1	8
Abbildung 2: Schematische Struktur von Somatrogen	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Säurelabile Untereinheit (<i>Acid Labile Subunit</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	Ovarial-Zelllinie des Chinesischen Hamsters (<i>Chinese Hamster Ovary</i>)
CTP	C-terminales Peptid
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
GH	Wachstumshormon (<i>Growth Hormone</i>)
GHD	Wachstumshormonmangel (<i>Growth Hormone Deficiency</i>)
GHR	Wachstumshormonrezeptor (<i>Growth Hormone Receptor</i>)
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
hCG	Humanes Choriongonadotropin
hGH	Humanes Wachstumshormon (<i>Human Growth Hormone</i>)
HV	Wachstumsgeschwindigkeit (<i>Height Velocity</i>)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGF-1	<i>Insulin-Like-Growth-Factor-1</i>
IGFBP-3	<i>Insulin-Like-Growth-Factor-Bindungsprotein-3</i>
IGHD	Idiopathischer Wachstumshormonmangel (<i>Idiopathic Growth Hormone Deficiency</i>)
inkl.	inklusive
JAK	Januskinase
JAK2	Januskinase 2
LAGH	Lang wirksames Wachstumshormon (<i>Long-acting Growth Hormone</i>)
LH	Luteinisierendes Hormon
OZGROW	<i>Australasian Paediatric Growth Hormone Database</i>
P	Phosphorylierung
PD	Pharmakodynamik
PEG	Polyethylenglycol
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

rhGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon (<i>Recombinant Human Growth Hormone</i>)
SDS	Standard Deviation Score
STAT	Signalwandler und Transkriptionsaktivatoren (<i>Signal Transducer And Activator Of Transcription</i>)
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Somatrogon
Handelsname:	Ngenla®
ATC-Code:	H01AC08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17591695	EU/1/21/1617/001	24 mg/1,2 ml	1 Fertigpen
17591703	EU/1/21/1617/002	60 mg/1,2 ml	1 Fertigpen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pathophysiologie des Wachstumshormonmangels

Humanes Wachstumshormon (*Human Growth Hormone*, hGH; auch Somatotropin genannt) wird seit mehr als 60 Jahren zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit einem Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) eingesetzt. 1985 gelang es erstmals das humane Wachstumshormon, das bis zu dieser Zeit nur aus dem Hypophysen-Gewebe Verstorbener gewonnen werden konnte, rekombinant herzustellen. Die Ersatztherapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH) stellt die Standardbehandlung in der genannten Indikation dar. Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung mit dem Wirkstoff sowie der Anwendung bei zehntausenden Patienten gilt die Wachstumshormon-Ersatztherapie als wirksam und sicher. Nachteilig ist die Art der Anwendung, da tägliche subkutane Injektionen erforderlich sind (1).

Das Längenwachstum wird bis zum Schluss der Epiphysenfugen durch das im Hypophysenvorderlappen gebildete Somatotropin kontrolliert. Dabei vermittelt Somatotropin seine wachstumsfördernde Wirkung einerseits indirekt über die Stimulation der Synthese des *Insulin-Like-Growth-Factor-1* (IGF-1) in der Leber (endokrin) und in der Wachstumsfuge (parakrin/ autokrin) als auch direkt an der Wachstumsfuge über IGF-unabhängige Effekte (2, 3).

In der Leber stimuliert Somatotropin die Bildung des IGF-1, des *Insulin-Like-Growth-Factor-Bindungsproteins-3* (IGFBP-3) und der sogenannten säurelabilen Untereinheit (*Acid Labile Subunit*, ALS) (3, 4). Hepatisch gebildetes IGF-1 gelangt über den Blutkreislauf unter anderem an die Wachstumsfuge. An der Wachstumsfuge stimuliert Somatotropin die Bildung von Prächondrozyten (Vorläufer der Knorpelzellen), deren Differenzierung und die lokale Synthese von IGF-1 (3). Somatotropin und IGF-1 wirken auf das Wachstum und den anabolen Stoffwechsel synergistisch.

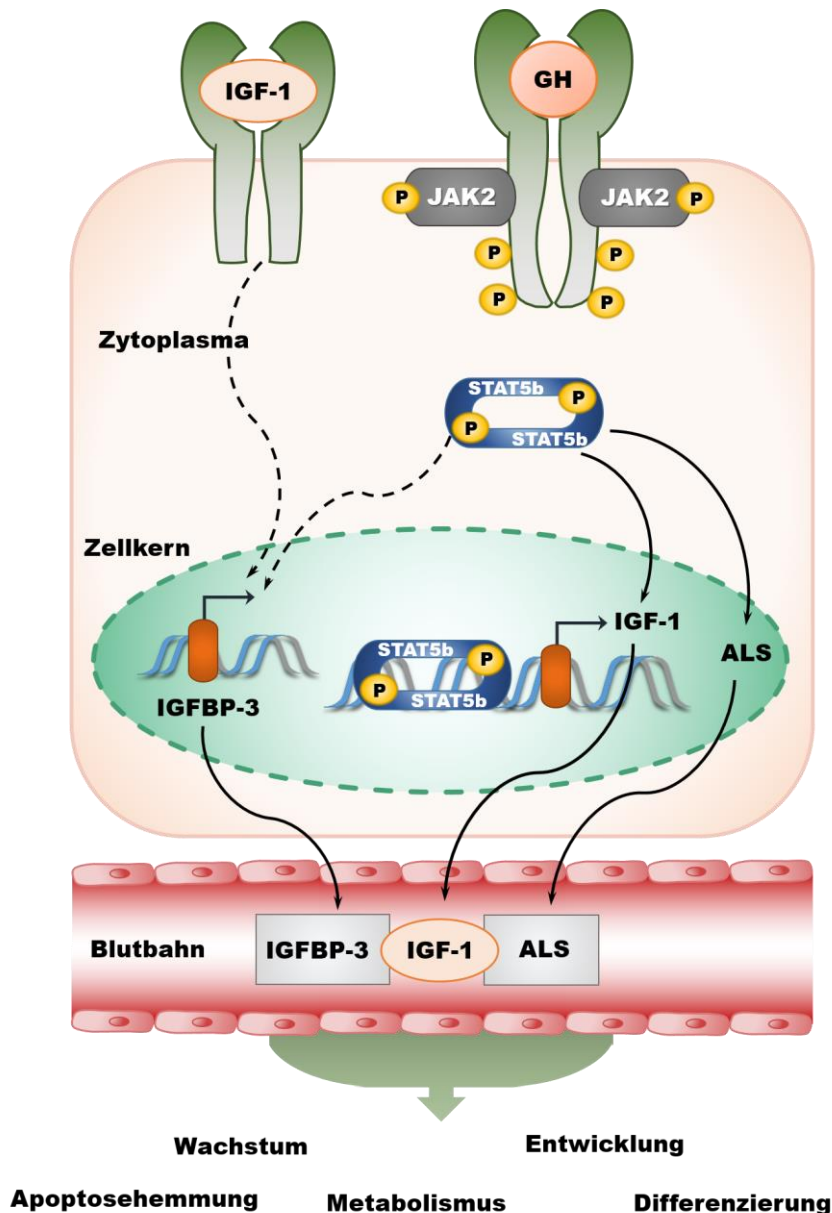


Abbildung 1: Molekulare Mechanismen von GH (Somatotropin) und IGF-1

Quelle: modifiziert nach (5)

Abkürzungen: ALS, säurelabile Untereinheit (*Acid Labile Subunit*); GH, Wachstumshormon (*Growth Hormone*; auch Somatotropin genannt); IGF-1, *Insulin-Like-Growth-Factor-1*; IGFBP-3, *Insulin-Like-Growth-Factor-Bindungsprotein-3*; JAK2, Januskinase 2; P, Phosphorylierung; STAT5b, Signalwandler und Transkriptionsaktivator (*Signal Transducer And Activator Of Transcription*) 5b

Somatropin bindet an den GH-Rezeptor (GHR), einen Tyrosinkinase-assoziierten Zytokinrezeptor, der selbst keine eigene Tyrosinkinaseaktivität aufweist (4, 6). Die Tyrosinkinaseaktivität am aktivierten Zytokinrezeptor wird von Januskinase 2 (JAK2), einem rezeptorassoziierten zytoplasmatischen Protein der Januskinase (JAK)-Familie bereitgestellt. Jeweils ein Somatotropin-Molekül bindet an zwei GH-Rezeptoren und löst eine Dimerisierung

derselbigen aus. Die Dimerisierung der Rezeptoren führt zur Autophosphorylierung von JAK2 und einer Phosphorylierungskaskade von zellulären Proteinen. Die intrazelluläre Signaltransduktionskaskade erfolgt über Signalproteine und Transkriptionsfaktoren (STAT) (4, 6). Beim Menschen scheint STAT5b das wichtigste aktivierte zelluläre Protein der Signaltransduktion zu sein (4, 6, 7). Durch STAT5b ausgelöste Signale stimulieren direkt (IGF-1, ALS) oder indirekt (IGFBP-3) die Transkription von Mitgliedern des ternären IGF-1/IGFBP-3/ALS-Komplexes Abbildung 1: Molekulare Mechanismen von GH (Somatotropin) und IGF-1

Quelle:Abbildung 1) (3, 5, 8, 9). Ein Großteil des ins Blut sezernierten, zirkulierenden IGF-1 liegt gebunden an IGFBP-3 und ALS vor. Der Komplex stabilisiert IGF-1 im Blut und verlängert dessen Halbwertszeit (9). IGF-1 übt nach Bindung an den IGF-1-Rezeptor gewebeabhängig seine Wirkung auf Proliferation und Wachstum sowie seine metabolischen und anti-apoptischen Effekte aus (3).

GHD führt zu einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity*, HV) mit daraus resultierendem Kleinwuchs. Kleinwuchs bei Kindern ist als eine Körperlänge/ -höhe unterhalb der 3. Perzentile gleichaltriger Kinder definiert (10). GHD kann angeboren oder erworben sein, und er kann isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Hormonausfällen auftreten. Die Ursache des GHD ist in den meisten Fällen unbekannt (idiopathischer Wachstumshormonmangel, *Idiopathic Growth Hormone Deficiency*, IGHD) (11). Zu den bekannten Ursachen gehören beispielsweise: monogenetische Formen des GHD, morphologische Fehlbildungen des Gehirns, Schädigungen der Hypophyse und/ oder des Hypothalamus durch Traumata, Hirntumore Infektionen, kraniale Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe. Ein erworbener GHD ist häufig mit anderen hypophysären Ausfällen kombiniert (12).

Bei unbehandeltem GHD zeigen die Kinder ein verzögertes Längenwachstum der Röhrenknochen (proportionierter Kleinwuchs mit verzögerter Knochenreifung (13)), eine verlangsamte Entwicklungsrate der Gesichtsknochen, einen langsamen Zahndurchbruch, feines Haar und schlechten Nagelwuchs. Überdies können eine Reihe weiterer Symptome auftreten wie metabolische Störungen (z. B. Störungen im Lipidstoffwechsel), eine stammbetonte Adipositas, eine hohe Stimme und eine verzögerte Schließung der Schädelnähte (13, 14). Zudem besteht bei unbehandeltem GHD bereits im Kindesalter ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (15).

Therapieziele eines GHD sind neben dem gesteigerten Längenwachstum mit Erreichen einer normalen Endgröße im Bereich der genetischen Zielgröße auch Verbesserungen der Lebensqualität und der Stoffwechselgesundheit im weiteren Sinne. Mit einer möglichst früh einsetzenden, konsequent durchgeführten Somatotropin-Substitutionstherapie einschließlich regelmäßiger Dosisadaptation sind Endgrößen im Bereich der genetischen Zielgröße erreichbar (13). In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die Endgrößen aber nicht immer im Bereich der genetischen Zielgröße liegen. So zeigt das Ansprechen auf die Substitutionstherapie eine große individuelle Variabilität. Auch Faktoren wie das Ausmaß des GHD, isolierter GHD oder

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

multiple hypophysäre Hormonausfälle, später Therapiebeginn, Therapiefehler und/oder mangelnde Adhärenz des Patienten spielen dabei eine Rolle (16).

Zur Behandlung eines durch einen GHD entstandenen Kleinwuchses empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) sowie internationale Leitlinien eine Substitution mit rhGH (10, 17–19). Dieses wird täglich abends als subkutane Injektion verabreicht (17). Das primäre Therapieziel ist dabei die Normalisierung der Körperhöhe in der Kindheit und das Erreichen einer normalen Körperhöhe im Erwachsenenalter (17).

Die bislang notwendigen täglichen Injektionen von Wachstumshormon werden zum Teil als unbequem und schmerzhaft empfunden und können bei Kindern und deren Eltern, aber auch bei Jugendlichen, zu einer mangelhaften Adhärenz führen (20, 21). In der OZGROW Datenbank (*Australasian Paediatric Growth Hormone Database*) hatten 52 % der Patienten die Therapie mit Wachstumshormon aufgrund einer schlechten Adhärenz vorzeitig abgebrochen (22). Die in der Literatur genannten Zahlen zur Nicht-Adhärenz bei Patienten mit GHD im Kindes- und Jugendalter variieren, wie eine systematische Analyse zeigen konnte (23). Insgesamt wird die Adhärenz als suboptimal bezeichnet, wobei das Risiko für eine sinkende Adhärenz mit zunehmender Therapiedauer ansteigt (24–26).

Bestrebungen, eine patientenfreundlichere Anwendung zu entwickeln, existieren weltweit schon seit vielen Jahren. Eine Reduktion von täglichen auf wöchentliche Injektionen soll die Adhärenz und Akzeptanz erhöhen, um letztlich ein besseres klinisches Ergebnis zu erzielen (20, 21).

Wirkmechanismus Somatrogen

Somatrogen (MOD-4023) ist ein lang wirksames rhGH (*Long-acting Growth Hormone*, LAGH) zur Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs infolge eines GHD, das die Notwendigkeit täglicher Injektionen aufhebt. Somatrogen wird subkutan verabreicht (27–30).

Die Herstellung von Somatrogen erfolgt mittels rekombinanter DNA-Technologie in der Ovarial-Zelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO). (30, 31). Die Verlängerung der Halbwertszeit bei Somatrogen wird durch einen innovativen Ansatz erreicht: das 191 Aminosäuren lange rhGH wird mit 3 Kopien des 28 Aminosäuren langen C-terminalen Peptids (CTP) der Beta-Kette des humanen Choriongonadotropins (hCG) verbunden. Eine Kopie des CTP befindet sich am N-terminalen Ende und zwei weitere, aneinandergereihte Kopien am C-terminalen Ende des Somatropins (Abbildung 2) (29, 31). Nach der Fusion von Somatropin mit den CTP-Molekülen spricht man von dem Wirkstoff Somatrogen (32).



Abbildung 2: Schematische Struktur von Somatrogen

Abkürzungen: CTP, C-terminales Peptid; hGH, humanes Wachstumshormon (*Human Growth Hormone*)

Fusion des C-terminalen Peptids

Durch die Fusion mit CTP wird eine Verlängerung der Halbwertszeit und eine Erhöhung der Bioaktivität von therapeutischen Proteinen erzielt (29). Der Ansatz basiert auf der Beobachtung, dass das natürlich vorkommende hCG seine lange Halbwertszeit im Blut, die bei mehreren Stunden liegt, durch CTP erhält. Die Beta-Kette des luteinisierenden Hormons (LH), das ebenfalls zur Gruppe der Gonadotropine zählt, ist fast identisch aufgebaut wie die Beta-Kette des hCG, enthält jedoch kein CTP. LH hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit im Blut (60-120 min) (29, 32, 33). CTP selbst hat keinen Einfluss auf die Wechselwirkung zwischen hCG und seinem Rezeptor (29, 34). CTP ist hydrophil und liefert 4 zusätzliche *O*-Glycosylierungsstellen. In einem CTP-fusionierten Protein sorgen die *O*-gebundenen Oligosaccharide für Flexibilität, vermindern die Hydrophobizität und vergrößern die Löslichkeit des Fusionsproteins im Plasma (31, 35). Es wird angenommen, dass die negativ geladenen endständigen Sialinsäurereste im CTP die glomeruläre Filtration und somit die renale Clearance und Elimination des Fusionsproteins vermindern (31, 35, 36). Zudem reduzieren sie vermutlich die hepatische Clearance durch eine verringerte Affinität des Fusionsproteins zu Asialoglycoprotein-Rezeptoren in der Leber (29, 37, 38). Darüber hinaus wird die Plasmahalbwertszeit des Fusionsproteins durch die erhöhte Molekülgröße und den verringerten proteolytischen Abbau vergrößert (36). Im Falle von Somatrogen ermöglicht die deutlich verlängerte Halbwertszeit *in vivo* eine Reduzierung der Applikationsfrequenz auf eine Injektion pro Woche (7, 29).

Die CTP-Technologie ist nicht auf die Verwendung von Crosslinkern oder Carriern angewiesen. Im Gegensatz zur Modifikation mit Polymeren wie Polyethylenglycol (PEG) führt die Fusion mit CTP zu keiner Erhöhung der Viskosität. Die niedrige Viskosität von Somatrogen erlaubt die Injektion mittels einer sehr dünnen Injektionsnadel (31 G/ 32 G).

Präklinische Untersuchungen

Das Fusionsprotein Somatrogen ist am GHR wirksam und initiiert ähnlich dem rhGH die nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade, einschließlich der Phosphorylierung und Aktivierung von STAT5b (7). Die Gabe von Somatrogen alle 5 Tage führte im Tiermodell zu einer Exposition, die mit einer täglichen Gabe von rhGH vergleichbar war. Die Serum-Halbwertszeit von Somatrogen war signifikant länger. Zudem führte die wiederholte Gabe von Somatrogen zu erhöhten Serumspiegeln des IGF-1 und war mit einer größeren

Gewichtszunahme verbunden. Somatrogen erwies sich im Tiermodell als gut verträglich und zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil (7).

Der Einsatz von Somatrogen beim Wachstumshormonmangel

Eine klinische Phase-1-Studie an gesunden Erwachsenen zeigte ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Somatrogen (28). In einer Phase-2-Studie an Erwachsenen mit GHD war die einmal wöchentliche, wiederholte Gabe von Somatrogen ebenfalls sicher und gut verträglich. Zudem zeigten sowohl die pharmakokinetischen (PK) als auch pharmakodynamischen (PD) Daten der einmal wöchentlichen Gabe ein dosisabhängiges Ansprechen. Die Studie umfasste zwei Studienabschnitte. Im ersten Studienabschnitt zur optimalen Dosisfindung lag der Standard Deviation Score (SDS) von IGF-1 bei der Mehrheit der Patienten nach Gabe von Somatrogen in verschiedenen Dosierungsstufen im Wochenverlauf im Normalbereich (definiert als ± 2 SDS), wobei die niedrigste Dosierungsstufe eine geringe Wirksamkeit zeigte und nicht fortgeführt wurde. Der zweite Studienabschnitt stellte eine erweiterte Beobachtungszeit der wöchentlichen Verabreichung dar, in der zusätzliche Sicherheitsdaten gesammelt wurden und die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts bestätigt wurden. Dabei hatten die meisten Patienten bei einmal wöchentlicher Gabe von Somatrogen stabile, im Normalbereich liegende IGF-1-Spiegel (± 2 SDS) über die Beobachtungsdauer von 16 Wochen. Der durchschnittliche IGF-1 SDS lag ebenfalls über die Beobachtungsdauer von 16 Wochen im zweiten Studienabschnitt im Normalbereich (39).

In 2 pädiatrischen klinischen Studien, der Phase-2-Dosisfindungsstudie (CP-4-004) und der Phase-3-Zulassungsstudie (CP-4-006), war das Sicherheitsprofil von Somatrogen vergleichbar mit der täglichen Substitution von Wachstumshormon (27, 32). In der Phase-2-Studie war die geschätzte Halbwertszeit von Somatrogen etwa 5-10 länger als die eines täglich applizierten rhGH. Die mittleren IGF-1-SDS-Werte lagen bei den untersuchten Dosierungsstufen von Somatrogen (0,25, 0,48 und 0,66 mg/kg/Woche) im Wochenverlauf nach der Gabe im Normalbereich. Lediglich bei der niedrigsten Dosierungsstufe war in der 2. Wochenhälfte ein Abfall des mittleren IGF-1-SDS-Wertes bis auf den Wert von -2 SDS zu beobachten. Alle Dosierungsstufen führten zu einem dosisabhängigen Aufholwachstum. Nach 12-monatiger Behandlung zeigte die höchste Dosierungsstufe von Somatrogen die beste Wirksamkeit hinsichtlich mittlerer annualisierter HV, HV-SDS und Größenzuwachs (gemessen anhand des SDS). Die Wirksamkeit war in dieser Dosierungsstufe mit der täglichen Gabe von rhGH (0,034 mg/kg/Tag) vergleichbar (27). Die Phase-3-Studie bestätigte die Nichtunterlegenheit von Somatrogen (0,66 mg/kg/Woche) im Vergleich zur täglichen Gabe von rhGH (0,034 mg/kg/Tag) in Bezug auf die jährliche HV. Auch hinsichtlich weiterer Parameter wie Veränderung der Körperhöhe und Knochenreifung war die Behandlung mit Somatrogen vergleichbar wirksam. Der mittlere IGF-1-SDS-Wert lag innerhalb des Normalbereichs (32). Hierbei ist hervorzuheben, dass der mittlere IGF-1-SDS die gesamte systemische Exposition gegenüber IGF-1 widerspiegelt und als Biomarker für die Wirkung einer exogenen Wachstumshormongabe gilt (40). Das günstige PK/ PD-Profil von Somatrogen ließ sich darüber hinaus auch in weiteren Untersuchungen belegen. Bereits nach der 2. Gabe von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Somatrogon stellen sich Steady State-Bedingungen im Körper ein, es kommt zu keiner Akkumulation des Wirkstoffs (40, 41).

Basierend auf den präklinischen und klinischen Erfahrungen hat sich die CTP-Technologie als geeignete Methode für die Generierung von sicheren und langwirksamen therapeutischen Proteinen erwiesen. Somatrogon zeigt eine mit der täglichen Wachstumshormongabe vergleichbare klinische Wirksamkeit und stellt durch eine dazu deutlich verringerte Applikationsfrequenz von nur einmal wöchentlich die Grundlage dar, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion eine verbesserte Behandlung und eine höhere Lebensqualität zu bieten (siehe Modul 4A) (27, 32, 40, 41).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ngenla [®] wird für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon angewendet.	ja	14.02.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde die Fachinformation für Somatrogon mit Stand Februar 2022 zugrunde gelegt (30).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Somatrogon und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Somatrogon beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers sowie weiterer ausgewählter Primär- und Sekundärliteratur. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten PZN wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Somatrogon in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Somatrogon entnommen (Stand: Februar 2022) (30).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Savage MO, Alherbish A. Growth Hormone Therapy for Paediatric Growth Disorders: The Past, Present, and Future. *DSAHMJ* 2020; 2(1):4.
2. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med* 2002; 41(1):7–13.
3. 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.
4. Rosenbloom AL. Die Physiologie des Wachstums. *Ann Nestlé [Ger]* 2007; 65(3):99–110.
5. Wölfle J, Holterhus P-M, Oppelt PG, Wunsch L, Semler JO, Schönau E et al. Endokrinologie interdisziplinär: In: Speer, Christian P.; Gahr, Manfred; Dötsch, Jörg: Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
6. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9(n.a.):35.
7. Hershkovitz O, Bar-Ilan A, Guy R, Felikman Y, Moschovich L, Hwa V et al. In Vitro and in Vivo Characterization of MOD-4023, a Long-Acting Carboxy-Terminal Peptide (CTP)-Modified Human Growth Hormone. *Mol Pharm* 2016; 13(2):631–9.
8. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu J-L et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110(6):771–81.
9. Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor 1 physiology: lessons from mouse models. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(2):231–47, v.
10. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED). S1-Leitlinie – Kleinwuchs; 2016 [Abgerufen am: 23.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004I_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf.
11. AWMF. Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin Entwicklungsstufe S2e; 2014 [Abgerufen am: 23.12.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002k_S2e_Wachstumshormonmangel_Diagnostik_Kinder_Jugendliche_2014-10-abgelaufen.pdf.
12. Binder G, Wölfle J. Störungen des Wachstums: In: Hiort O.; Danne, T.; Wabitsch M. (Hrsg): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 2. Auflage 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. (Springer Reference Medizin). Abrufbar unter: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/cen.12464?download=true>.
13. Hauffa BP. Normales Wachstum und Wachstumsstörungen: 18 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2008.
14. Stawerska R, Smyczyńska J, Hilczer M, Lewiński A. Relationship between IGF-I Concentration and Metabolic Profile in Children with Growth Hormone Deficiency: The Influence of Children's Nutritional State as well as the Ghrelin, Leptin, Adiponectin, and Resistin Serum Concentrations. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:5713249.

15. Leonibus C de, Marco S de, 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.
16. Graham S, Auyeung V, Weinman J. Exploring Potentially Modifiable Factors That Influence Treatment Non-Adherence Amongst Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Qualitative Study. *Patient Prefer Adherence* 2020; 14:1889–99.
17. 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.
18. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw 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.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in the treatment of growth failure in children; 2010 [Abgerufen am: 23.03.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/resources/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-pdf-82598502860485>.
20. Cutfield WS, Derraik JGB, 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. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther* 2008; 30(2):307–16.
22. Hughes IP, Choong C, Rath S, Atkinson H, Cotterill A, Cutfield W et al. Early cessation and non-response are important and possibly related problems in growth hormone therapy: An OZGROW analysis. *Growth Horm IGF Res* 2016; 29:63–70.
23. Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying Potentially Modifiable Factors Associated with Treatment Non-Adherence in Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* 2018; 90(4):221–7.
24. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(4):189–96.
25. 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.
26. 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* 2021:1–10.
27. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of a Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5):1578–87.
28. Kramer WG, Jaron-Mendelson M, Koren R, Hershkovitz O, Hart G. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Long-Acting Human Growth Hormone (MOD-4023) in Healthy Japanese and Caucasian Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7(5):554–63.

29. Calo D, Hart G, Hoffman M, Yagev LI, Tzur Y, Binder L et al. Enhancing the longevity and in vivo potency of therapeutic proteins: The power of CTP. *Precision Med* 2015; n.a.(n.a.):1–8.
30. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Somatrogen: Stand der Information: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 17.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.
31. Fares F, Guy R, Bar-Ilan A, Felikman Y, Fima E. Designing a long-acting human growth hormone (hGH) by fusing the carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin beta-subunit to the coding sequence of hGH. *Endocrinology* 2010; 151(9):4410–7.
32. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Overview: eCTD - Section 2.5; 2021 [Data on file].
33. Casarini L, Lispi M, Longobardi S, Milosa F, La Marca A, Tagliasacchi D et al. LH and hCG action on the same receptor results in quantitatively and qualitatively different intracellular signalling. *PLoS One* 2012; 7(10):e46682.
34. Louvet JP, Ross GT, Birken S, Canfield RE. Absence of neutralizing effect of antisera to the unique structural region of human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39(6):1155–8.
35. Matzuk MM, Hsueh AJ, Lapolt P, Tsafiriri A, Keene JL, Boime I. The biological role of the carboxyl-terminal extension of human chorionic gonadotropin corrected beta-subunit. *Endocrinology* 1990; 126(1):376–83.
36. Tan H, Su W, Zhang W, Wang P, Sattler M, Zou P. Recent Advances in Half-life Extension Strategies for Therapeutic Peptides and Proteins. *Curr Pharm Des* 2018; 24(41):4932–46.
37. Richards AA, Colgrave ML, Zhang J, Webster J, Simpson F, Preston E et al. Sialic acid modification of adiponectin is not required for multimerization or secretion but determines half-life in circulation. *Mol Endocrinol* 2010; 24(1):229–39.
38. Appa RS, Theill C, Hansen L, Møss J, Behrens C, Nicolaisen EM et al. Investigating clearance mechanisms for recombinant activated factor VII in a perfused liver model. *Thromb Haemost* 2010; 104(2):243–51.
39. Strasburger CJ, Vanuga P, Payer J, Pfeifer M, Popovic V, Bajnok L et al. MOD-4023, a long-acting carboxy-terminal peptide-modified human growth hormone: results of a Phase 2 study in growth hormone-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(3):283–94.
40. Fisher DM, Rosenfeld RG, Jaron-Mendelson M, Amitzi L, Koren R, Hart G. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of MOD-4023, a Long-Acting Human Growth Hormone, in Growth Hormone Deficiency Children. *Horm Res Paediatr* 2017; 87(5):324–32.
41. Fisher DM, Pastrak A, Choe J, Wajnrajch MP, Cara J. OR10-04 Interpretation of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels Following Administration of Somatrogen (a Long-acting Human Growth Hormone - hGH-CTP). *Journal of the Endocrine Society* 2020; 4(Supplement_1):A255-A256.