

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Somatrogon (Ngenla<sup>®</sup>)*

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

### **Modul 3 A**

*Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren  
mit Wachstumsstörung durch unzureichende  
Ausschüttung von Wachstumshormon*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei GHD im jungen Lebensalter .....	16
Tabelle 3-2: Anzahl Patienten in 2019 in den Versorgungsdaten nach Altersintervallen .....	26
Tabelle 3-3: Indikationsanteile aus nicht-interventionellen Studien .....	27
Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation in der GKV .....	27
Tabelle 3-5: Aus Literatur abgeleitete Patientenzahl .....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	51
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	52
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte .....	67
Tabelle 3-17: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten .....	67
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	68
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	71

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Regelkreis der Wachstumshormonsekretion und -wirkung .....	12
Abbildung 2: Proliferation und Reifung von Chondrozyten und Verknöcherung in der Wachstumsfuge .....	13
Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf GHD im Kindes- und Jugendalter .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AGHD	Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter ( <i>Adult Growth Hormone Deficiency</i> )
ALS	Säurelabile Untereinheit ( <i>Acid Labile Subunit</i> )
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter ( <i>Centimeter</i> )
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
CTP	C-terminales Peptid
CYP	Cytochrom P450
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Desoxyribonucleic Acid</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EphMRA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i>
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GH	Wachstumshormon ( <i>Growth Hormone</i> )
GHD	Wachstumshormonmangel ( <i>Growth Hormone Deficiency</i> )
GHR	Wachstumshormonrezeptor ( <i>Growth Hormone Receptor</i> )
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon ( <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i> )
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hCG	Humanes Choriongonadotropin

HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
hGH	Humanes Wachstumshormon ( <i>Human Growth Hormone</i> )
HV	Wachstumsgeschwindigkeit ( <i>Height Velocity</i> )
ICP-Modell	<i>Infancy-Childhood-Puberty-Modell</i>
IgE	Immunglobulin E
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> )
IOS	<i>International Outcome Study</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
IH	Intrakranielle Hypertonie
JAK	Januskinase
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAGH	Langwirksames Wachstumshormon ( <i>Long-Acting Growth Hormone</i> )
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
m	Monat
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorisation Holder</i> )
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mPEG	Methoxy-Polyethylenglykol
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure ( <i>Messenger Ribonucleic Acid</i> )
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
P25	25. Perzentil
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Study</i>
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i>
PD	Pharmakodynamisch

PEG	Polyethylenglykol
PHV	Schnellstes Längenwachstum ( <i>Peak Height Velocity</i> )
PK	Pharmakokinetisch
PKV	Private Krankenversicherung
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte ( <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
PWS	Prader-Willi-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
rhGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon ( <i>Recombinant Human Growth Hormone</i> )
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SDS	z-Score ( <i>Standard Deviation Score</i> )
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signalproteine und Transkriptionsfaktoren ( <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i> )
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Somatrogon ist für die „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon“ zugelassen (1). Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Somatrogon 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 (2–4). Damit gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Somatrogen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt (5). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von Somatrogen muss kein Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Grundlage für den Abschnitt 3.1 war die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Weiterhin wurden der Beschluss der *European Medicines Agency* (EMA) zur Orphan Designation sowie die Gesetzestexte der EG und das SGB V als Quellen herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Somatrogon: Stand der Information: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 17.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.

2. European Medicines Agency (EMA). EU/3/12/1087 | European Medicines Agency; 2021 [Abgerufen am: 20.04.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121087>.

3. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344); 2019 [Abgerufen am: 18.10.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1574074611291&uri=CELEX:02000R0141-20190726>.

4. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 14.2.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Ngenla - Somatrogon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; 2022 [Abgerufen am: 10.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1617.htm>.

5. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2021 [Abgerufen am: 24.06.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

*Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Somatrogen, auf das sich dieses Dossier bezieht, lautet wie folgt:

„Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon“ (1).

Der Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) im Kindesalter ist eine seltene Erkrankung, die auf einer unzureichenden Bildung und Sekretion von Wachstumshormon (*Human Growth Hormone*, hGH; auch Somatotropin genannt) aus dem Hypophysenvorderlappen beruht (2). GHD ist bei Kindern der häufigste hypophysäre Hormonmangel; er kann isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Hormonausfällen vorkommen. Zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland liegen keine genauen Zahlen in der Literatur vor. In der S2-Leitlinie zur Diagnostik des GHD im Kindes- und Jugendalter wird eine geschätzte Prävalenz von 1:4.000-1:30.000 angegeben (3). Für eine ausführliche Diskussion der Erkrankungshäufigkeit sei an dieser Stelle auf den Abschnitt 03.2.3 verwiesen.

### **Physiologie des kindlichen Längenwachstums**

Das menschliche Längenwachstum ist ein komplexer Prozess, der mit der Befruchtung der Eizelle beginnt und mit dem Schluss der Epiphysenfugen der Röhrenknochen in der Adoleszenz endet. Wachstum allgemein entsteht durch das kontrollierte Zusammenspiel von Zellvermehrung, Zellvergrößerung und kontrolliertem Zelltod (2). Die Kontrolle über den individuell unterschiedlichen Wachstumsprozess, insbesondere das Längenwachstum betreffend, erfolgt mittels der genetischen Ausstattung, den vom Genotyp-abhängigen Signalsystemen sowie Umweltfaktoren. Im Rahmen genomweiter Analysen wurden etwa 700 genetische Varianten auf 423 Loci identifiziert, die für die erreichte Erwachsenengröße relevant sind (4). Viele der Effekte der bislang identifizierten genetischen Varianten werden durch Somatotropin und den *Insulin-Like-Growth-Factor-1* (IGF-1) vermittelt (5). Übersichten finden sich in den folgenden deutschsprachigen Arbeiten (2, 5, 6)

Somatotropin ist ein Peptidhormon, dessen hauptsächlich vorkommende Form aus einer Einzelkette mit 191 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 22 Kilodalton (kDa) hat. Es wird durch das GH1-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 17 kodiert (7, 8). GH wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und pulsatil mit nächtlichen Peaks ausgeschüttet. Gesteuert wird die Sekretion im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis durch das Gleichgewicht zwischen dem stimulierenden Wachstumshormon-Releasing-Hormon (*Growth Hormone Releasing Hormone*, GHRH) und dem hemmenden Somatostatin aus dem Hypothalamus (Abbildung 1). Dieses Gleichgewicht wird durch neurologische, metabolische und hormonelle Einflussfaktoren reguliert und katalysiert. Zahlreiche Neurotransmitter und Neuropeptide spielen hierbei eine Rolle. Weitere Hormone wie z. B. Glucocorticoide, Sexualsteroiden, Ghrelin und Thyroxin beeinflussen die Somatotropin-Sekretion ebenfalls (7, 9).

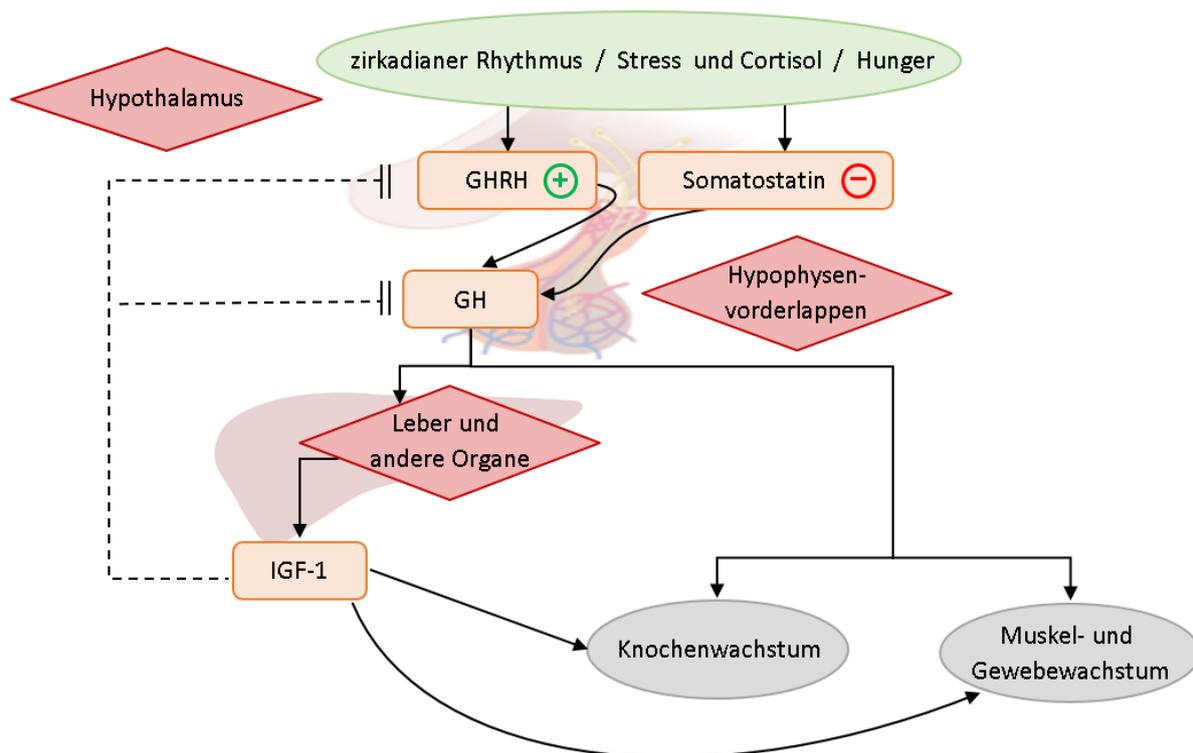


Abbildung 1: Regelkreis der Wachstumshormonsekretion und -wirkung

Quelle: modifiziert nach (10)

Abkürzungen: GH, Wachstumshormon (*Growth Hormone*; auch Somatotropin genannt); GHRH, Wachstumshormon-Releasend-Hormon (*Growth Hormone Releasing Hormone*); IGF-1, *Insulin-Like-Growth-Factor-1*

Somatotropin vermittelt seine wachstumsfördernde Wirkung einerseits indirekt über die Stimulation der Synthese des IGF-1 in der Leber (endokrin) und in der Wachstumsfuge (parakrin/autokrin), als auch direkt an der Wachstumsfuge über IGF-unabhängige Effekte (8, 9, 11). Wie im Modul 2 des vorliegenden Dossiers beschrieben, bindet Somatotropin an den Wachstumshormonrezeptor (*Growth Hormone Receptor*, GHR) auf der Zelloberfläche, der mit einem anderen GHR-Molekül dimerisiert. Der Rezeptor ist eng mit JAK2 verbunden, einem Mitglied der JAK (Januskinase)-Familie. Es kommt zur Aktivierung von JAK2, was zur Autophosphorylierung von JAK2 und einer Phosphorylierungskaskade von zellulären Proteinen führt. An dieser Kaskade sind Signalproteine und Transkriptionsfaktoren (*Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT; insbesondere STAT5b) beteiligt, welche die Ligandenbindung an die Aktivierung der Genexpression koppeln (7, 12).

In der Leber stimuliert Somatotropin die Bildung von IGF-1, von dem *Insulin-Like-Growth-Factor*-Bindungsprotein-3 (IGFBP-3) und von der säurelabilen Untereinheit (*Acid Labile Subunit*, ALS) (7, 11). Hepatisch gebildetes IGF-1 gelangt in den Blutkreislauf, wo es zum größten Teil gebunden an IGFBP-3 und ALS in einem ternären Komplex vorliegt. Ungebunden vermittelt IGF-1 seine Wirkung über den IGF-1-Rezeptor am Knochen. Es vermittelt

maßgeblich die endokrine Wirkung von Somatotropin (5). An der Wachstumsfuge stimuliert Somatotropin die Bildung von Prächondrozyten (Vorläufer der Knorpelzellen), die Differenzierung von Chondroblasten und die lokale Synthese von IGF-1 (2). Somatotropin und IGF-1 wirken auf das Wachstum und den anabolen Stoffwechsel synergistisch (Übersicht in (2, 5)).

Anatomisch ist die Wachstumsfuge der langen Röhrenknochen der wichtigste Ort für das Längenwachstum. Hier werden zirkulierende endokrine und nichtendokrine Signale sowie lokale parakrine Effekte mit inflammatorischen Signalen integriert (5, 9, 13). Sowohl Somatotropin als auch IGF-1 spielen hier eine entscheidende Rolle und können die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten fördern. Die Wachstumsfuge besteht aus 3 Hauptschichten, die als Reservezone, Proliferationszone und Resorptionszone bezeichnet werden (Abbildung 2). Die Reservezone besteht aus hyalinem Knorpel. In der Proliferationszone proliferieren die Chondrozyten und ordnen sich säulenartig an, weshalb man auch vom Säulenknorpel spricht. In der Resorptionszone liegen hypertrophierte Chondrozyten in verkalkter umgebender Matrix vor. Aufgrund der vergrößerten Knorpelhöhlen wird dieser Bereich auch Blasenknorpel genannt. Man geht davon aus, dass Somatotropin die Chondrozytendifferenzierung und -proliferation in der Reservezone induziert. IGF-1 scheint vorwiegend für die Chondrozytenproliferation in der Proliferationszone und in der Resorptionszone verantwortlich zu sein und bewirkt eine Steigerung der Zellgröße, gefolgt von der Verkalkung der Matrix (14, 15).

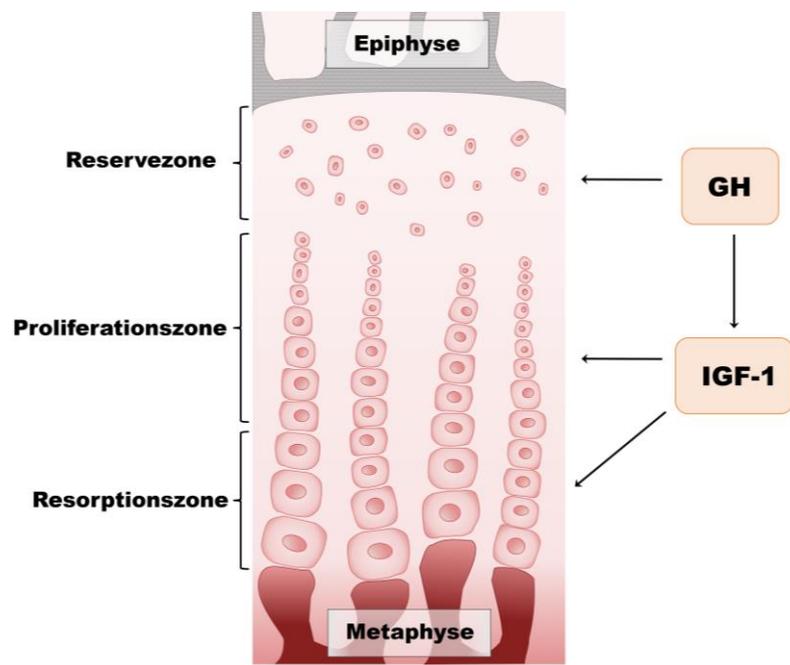


Abbildung 2: Proliferation und Reifung von Chondrozyten und Verknöcherung in der Wachstumsfuge

Quelle: modifiziert nach (14, 15)

Abkürzungen: GH, Wachstumshormon (*Growth Hormone*; auch Somatotropin genannt); IGF-1, *Insulin-Like-Growth-Factor-1*

Der postnatale Wachstumsprozess verläuft nicht linear, sondern kann gemäß dem ICP-Modell von Karlberg in 3 Phasen unterteilt werden: Wachstum in der Säuglingszeit (*Infancy*), in der Kindheit (*Childhood*) und in der Pubertät (*Puberty*) (16). Die einzelnen Phasen weisen charakteristische Merkmale in Bezug auf Einflüsse von genetischen, umweltbedingten, ernährungsbedingten und hormonellen Faktoren auf (7).

Am größten ist die Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity*, HV) vor der Geburt. Das pränatale Wachstum wird in erster Linie von der Größe und dem Ernährungsstatus der Mutter beeinflusst (7). Im 1. Lebensjahr ist die Wachstumsrate hoch und beträgt etwa 25 cm pro Jahr. Danach verlangsamt sie sich auf etwa die Hälfte im 2. Jahr. Im Säuglingsalter wird das Wachstum überwiegend vom Ernährungszustand beeinflusst (17).

Im Alter von 2 Jahren hat sich in der Regel eine gleichmäßigere Wachstumsrate eingestellt. Die Wachstumsmuster sind bei Jungen und Mädchen in dieser Phase ähnlich. Im Gegensatz zum Wachstum im Säuglingsalter hat die Ernährung in dieser Zeit weniger Einfluss auf das Wachstum, während hormonelle Regulatoren bedeutsam sind. Somatotropin und die Somatotropin-IGF-1-Achse spielen eine zentrale Rolle. Die HV beträgt im Alter von 2–6 Jahren normalerweise ca. 6–8 cm pro Jahr. Sie verlangsamt sich kontinuierlich und erreicht vor der Pubertät ein Minimum (13, 17).

Während der Pubertät steigt die HV deutlich an (Mädchen: 6-8 cm/Jahr; Jungen: 6-10 cm/Jahr). Das Wachstum beginnt distal an den Extremitäten mit Händen und Füßen. Danach wachsen Arme und Beine und zuletzt die Wirbelsäule. Das Zusammenspiel von Sexualhormonen, Somatotropin und IGF-1 ist für den Wachstumsschub in der Pubertät von entscheidender Bedeutung (7, 13). Der Zeitpunkt des schnellsten Längenwachstums (*Peak Height Velocity*, PHV) tritt in den späteren Phasen der Pubertät mit etwa 12 Jahren bei Mädchen und 14 Jahren bei Jungen auf. Danach kommt es zu einem steilen Abfall der HV (17). Das Wachstum ist abgeschlossen, wenn sich die Epiphysenfugen unter dem Einfluss von Östrogenen, das entweder von den Eierstöcken bzw. bei Jungen durch Aromatisierung von Testosteron gebildet wird, schließen (7).

### **Ätiologie und Pathophysiologie des Wachstumshormonmangels**

Zum GHD kommt es durch eine fehlende oder unzureichende Sekretion von Somatotropin. Die Ursache ist bei Kindern in den meisten Fällen unbekannt (*idiopathischer Wachstumshormonmangel*, *Idiopathic Growth Hormone Deficiency*, IGHD) (3). Man unterscheidet zwischen angeborenem (*Congenital*) und erworbenem (*Acquired*) GHD (2). Ursachen für einen angeborenen GHD können seltene genetische Defekte sein, die autosomal dominant oder -rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbt werden und die isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Hormonausfällen auftreten (2). Zu einem isolierten GHD führen z. B. Mutationen im GH1-Gen, das für hGH kodiert, oder im GHRHR-Gen, das für den GHRH-Rezeptor kodiert. Kombinierte Ausfälle betreffen meist Transkriptionsfaktoren, die zeitlich während der Embryonalentwicklung der Hypophyse exprimiert werden und sowohl bei der Morphogenese und Organogenese der Hypophyse, als auch an der Differenzierung und Proliferation der hypophysären Zellreihen eine wesentliche Rolle spielen wie zum Beispiel

Mutationen im PROP1-Gen (2, 7, 18). Organische Ursachen wie morphologische Fehlbildungen des Gehirns können ebenfalls mit einem angeborenen GHD assoziiert sein. Dabei führen ausgeprägte morphologische Fehlbildungen der Hypophyse selbst fast immer zu einem Hormonmangel. Demgegenüber können die Hypophyse und/ oder der Hypothalamus auch beispielsweise durch Traumata, zerebrale Infektionen, Hirntumore, kraniale Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe so geschädigt werden, dass ein GHD später im Leben auftritt (2). Erworbene Formen des GHD sind wesentlich seltener und machen etwa 20 % aller Fälle aus (14). Übersichten finden sich in folgenden Arbeiten (2, 5, 6).

### **Klinische Symptomatik**

Neugeborene mit GHD kommen meist mit normalen Geburtsmaßen zur Welt. Sie können aber klinisch durch einen verlängerten Ikterus und durch Hypoglykämien auffallen (5). Nach der Säuglingsphase führt die insuffiziente Somatotropin-Sekretion typischerweise zu einer verringerten HV mit daraus resultierendem Kleinwuchs. Kleinwuchs bei Kindern ist als eine Körperlänge/ -höhe unterhalb der 3. Perzentile gleichaltriger Kinder definiert (19). Das perzentilenflüchtige Wachstum bedingt, dass die Körpergröße der Patienten immer weiter vom familiären Zielgrößenbereich abweicht (5).

Neben dem reduzierten Längenwachstum können eine verzögerte Knochenreifung, Störungen in der Knochenzusammensetzung, ein langsamer Zahndurchbruch, feines Haar und schlechter Nagelwuchs auffällig sein. Betroffene haben meist ein puppenhaftes Gesicht, kleine Füße und Hände, eine hohe Stimme, eine verminderte Muskelkraft, eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit und eine stammbetonte Adipositas. Bei Jungen kann ein Mikropenis vorliegen (2, 5). Ob der GHD auf die Gehirnentwicklung Einfluss nimmt, ist noch nicht abschließend geklärt (20). Metabolische Störungen wie im Fettstoffwechsel sind möglich, treten aber nicht bei allen Kindern mit GHD auf (21, 22). Bei schwerem, unbehandeltem GHD besteht bereits im Kindes- und Jugendalter ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (23). Beobachtete kardiovaskuläre Risikofaktoren sind in der nachfolgenden Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei GHD im jungen Lebensalter

<b>Biochemische Änderungen</b>	
Verändertes Lipidprofil	Erhöhte Triglyceride, erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes LDL, erniedrigtes HDL, erhöhter atherogener Index
Erhöhte Entzündungsparameter und beeinträchtigter antioxidativer Status	Erhöhtes CRP, erhöhtes Fibrinogen, erhöhtes Homocystein, erniedrigte Bioverfügbarkeit von NO verbunden mit endothelialer Dysfunktion
<b>Körperzusammensetzung</b>	
Anomalien	Erhöhter Taillenumfang, erhöhtes Taille-Größe-Verhältnis
<b>Ultraschalluntersuchungen</b>	
Anomalien	Herzultraschall: erniedrigte Herzmasse und -funktion Gefäßultraschall: erhöhte Intima-Media-Dicke
<b>Weitere mögliche Faktoren</b>	
Epigenetische Marker	DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen, die die Genexpression beeinflussen
Metabolische Marker	Metaboliten, die Proteinumsatz/-funktion und Lipidstoffwechsel beeinflussen
Quelle: (23) LDL: <i>Low Density Lipoprotein</i> , HDL: <i>High Density Lipoprotein</i> , CRP: C-reaktives Protein, NO: Stickstoffmonoxid, DNA: Desoxiribonukleinsäure ( <i>Desoxyribonucleic Acid</i> )	

Die durch den Kleinwuchs bedingten körperlichen Beeinträchtigungen schränken zahlreiche Aspekte des täglichen Lebens ein. Als besonders belastend wird die verminderte Leistung bei körperlichen Aktivitäten oder Sport gewertet (24). Daneben sind auch soziale Beeinträchtigungen häufig eine Folge der sichtbar geringeren Größe im Vergleich zu Gleichaltrigen. Die sich wiederholenden negativen Erfahrungen durch die Erkrankung können zu emotionalen Beeinträchtigungen führen. Die Krankheitslast ist für viele Patienten erheblich und kann psychologische Folgekrankheiten bedingen, wie beispielsweise Depression, Angstzustände und Gedächtnisstörungen, und so zu einer sozialen Isolation führen und die Lebensqualität zusätzlich deutlich einschränken (24).

## Diagnostik

Kleinwuchs ist als eine Körperlänge/-höhe unterhalb der 3. Perzentile (entspricht -1,88 SDS [*Standard Deviation Score*], bezogen auf Geschlecht, Alter und Population) definiert und bedeutet nicht, dass notwendigerweise eine Wachstumsstörung vorliegt (3, 19). Pathologisches Wachstum bei GHD ist nicht an die Körperhöhe des Kindes gebunden. Die Diagnostik von GHD ist ein umfangreicher Prozess, der eine gründliche klinische und auxologische (das Körperwachstum betreffende) Untersuchung mit darauffolgenden laborchemischen und bildgebenden Verfahren kombiniert (3, 25, 26).

Ein Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf GHD im Kindes- und Jugendalter ist in Abbildung 3 dargestellt.

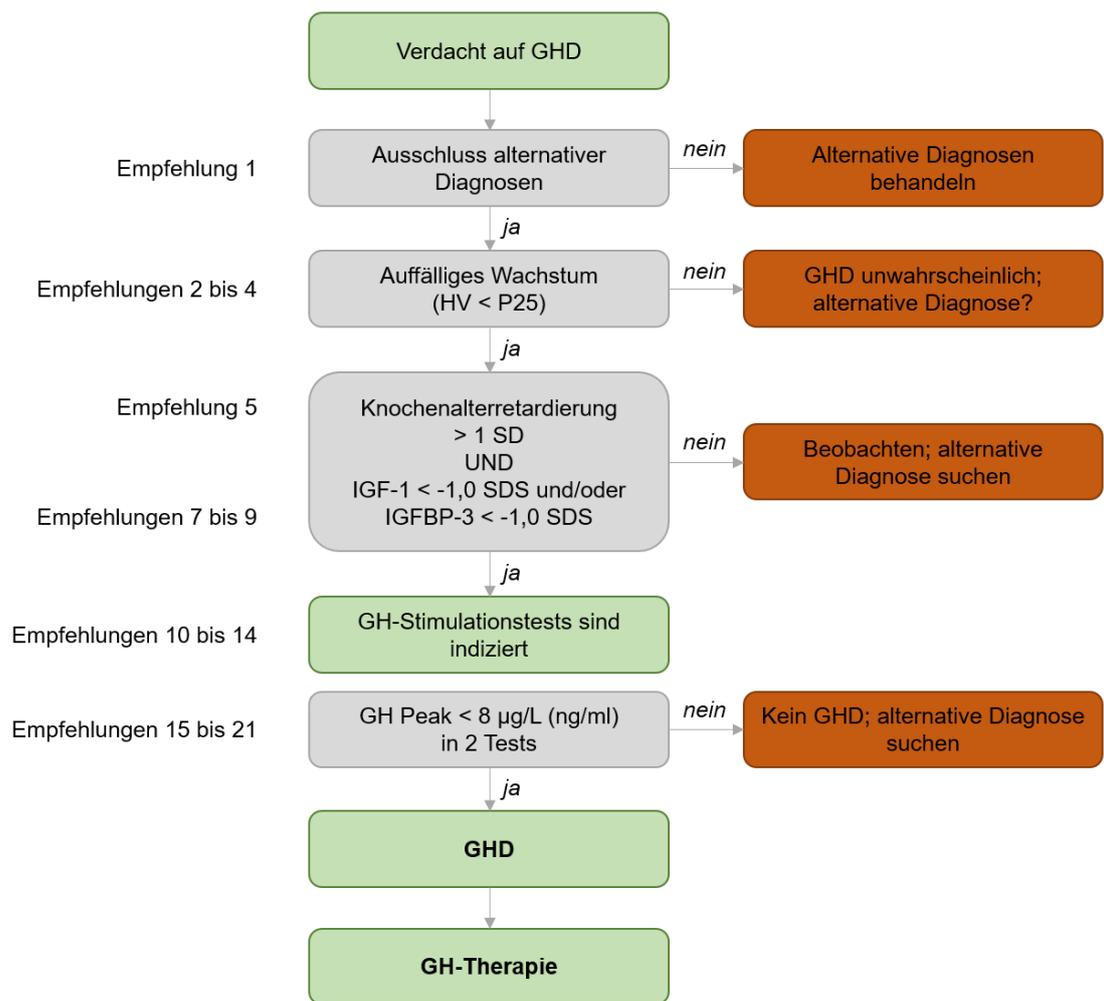


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf GHD im Kindes- und Jugendalter  
Quelle: modifiziert nach (3, 5)

GH: Wachstumshormon (*Growth Hormone*; auch Somatotropin genannt), GHD: Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*), HV: Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity*), IGF-1: *Insulin-Like-Growth-Factor-1*, IGFBP-3: *Insulin-Like-Growth-Factor-Bindungsproteins-3*, P25: 25. Perzentil, SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*), SDS: z-Score (*Standard Deviation Score*)

Zunächst sollen im Zuge einer Differenzialdiagnose andere Ursachen der Wachstumsstörung wie organische (beispielsweise chronisch entzündliche Erkrankungen, Nierenerkrankungen oder kardiologische Erkrankungen), genetische, syndromale, metabolische, psychosoziale und ossäre Ursachen ausgeschlossen werden (3, 27).

Für die Interpretation des Längenwachstums sollen Perzentilenkurven Verwendung finden, die populationspezifisch und zeitgemäß sind (3, 19). Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass ein normales Wachstum perzentilenparallel im elterlichen Zielgrößenbereich verläuft. Die genetische Zielgröße kann einfach nach Tanner et al. als die mittlere Körperhöhe beider Eltern definiert werden, zu der bei Jungen 6,5 cm addiert und bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert werden (3, 28). Die Berechnung der genetischen Zielgröße nach Tanner ist aber nicht mehr aktuell, da

der Trend zu einer größeren Körperhöhe seit Mitte der 1990er-Jahre in Mitteleuropa erloschen ist. Die Zielgrößenberechnung sollte daher besser nach Hermanussen und Cole auf den Körperhöhenmittelwert (50. Perzentile) der Bevölkerung bezogen werden. Die korrekte Zielgröße liegt um etwa 28 % dichter am Bevölkerungsmittel als die nach Tanner berechnete. In der Praxis korrigiert man dadurch, dass man ein Drittel des Differenzbetrags zwischen der Tanner-Zielgröße und der mittleren Bevölkerungsgröße für das Geschlecht zur errechneten Zielgröße addiert bzw. abzieht (29).

Bei Kindern weist eine verminderte HV (< 25. Perzentile) mit einem Abfall der Körperhöhe unter den Zielgrößenbereich nach anfänglich meist normalem Wachstum auf einen GHD hin. Dies gilt insbesondere für den präpubertären Zeitraum. Kinder mit GHD entwickeln im Verlauf einen proportionierten Kleinwuchs (3). Zur Berechnung der HV soll das Wachstum über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten kontrolliert werden (3). Liegt die gemessene HV unterhalb des 25. HV-Perzentsils, sollen die Kinder weiter untersucht werden. Ebenfalls sollen Kinder weiter untersucht werden, wenn die Körperhöhe bei fehlenden früheren Wachstumsdaten unterhalb des Perzentilbereichs der Zielgröße liegt und sich bei nachfolgenden Untersuchungen weiter von dem Perzentilbereich der Zielgröße und/ oder des zuletzt erreichten Perzentsils entfernt (3).

Die Indikation für weiterführende Untersuchungen richtet sich auch in der Pubertät nach den in der Kindheit festgelegten Kriterien (3).

Bei Vorliegen eines pathologischen Wachstums wird das Knochenalter anhand des Röntgenbildes der linken Hand bestimmt. Bei GHD findet sich typischerweise ein retardiertes Knochenalter. Laborchemisch wird eine Messung der Serum- oder Plasmakonzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 durchgeführt. Hierfür sollen möglichst spezifische Messmethoden verwendet werden, für die auf die jeweilige Methode bezogene alters-, geschlechts- und Pubertätsstadien-bezogene Referenzwerte vorhanden sind (3, 14). Bei einer Reifungsverzögerung der Knochen von mehr als einer Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) und bei IGF-1 und/ oder IGFBP-3 Werten von weniger als -1,0 SDS erfüllen Kinder die radiologischen und laborchemischen Kriterien für einen GHD (3).

Zur weiteren Diagnose eines GHD ist die Durchführung von Wachstumshormonstimulationstests (z. B. Arginin, Clonidin, Glucagon oder Insulin) indiziert. Für eine gesicherte Diagnose sollen in der Regel 2 Tests unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Als auffällig wird eine maximale stimulierte Somatotropin-Konzentration von < 8 µg/L (ng/ml) gewertet (3). Keiner der pharmakologischen Stimulationstests gilt als Goldstandard (30). Zudem ist hervorzuheben, dass die Diagnosestellung von GHD allein basierend auf den Wachstumshormonstimulationstests als nicht ausreichend angesehen wird (30, 31). Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von einem Kleinwuchs bei einer konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist vor Durchführung der GH-Diagnostik ein sogenanntes Priming mit Sexualsteroiden bei Mädchen ab einem Alter von 8 Jahren und bei Jungen ab 10 Jahren notwendig, wenn sie zur Testdurchführung noch keine Pubertätsmerkmale aufweisen (3, 5). Eine Wiederholung der Tests kann 12 Monate nach normalen Testergebnissen durchgeführt werden, wenn beim Fehlen einer anderen

hinreichenden Erklärung der Wachstumsstörung weiterhin der dringende Verdacht auf GHD besteht (3).

Nach der Diagnose GHD sollte zum Ausschluss einer Pathologie des Zentralnervensystems eine Magnetresonanztomographie der Hypothalamus-Hypophysen-Region durchgeführt werden (3, 5).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Somatogon ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon (1).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

### **Therapieoptionen und Therapieziele im Anwendungsgebiet**

Zur Behandlung des Kleinwuchses durch GHD empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) sowie internationale Leitlinien eine Substitution mit rekombinant hergestelltem Somatotropin (*Recombinant Human Growth Hormone*, rhGH) (19, 26, 32, 33). rhGH wird täglich abends gewichtsadaptiert subkutan injiziert, um die physiologische GH-Ausschüttung zu imitieren (26). Dadurch kommt es, insbesondere nach Beginn der Therapie, zu einem deutlichen Aufholwachstum. Mit einer früh einsetzenden, konsequent durchgeführten Substitutionstherapie einschließlich regelmäßiger Dosisadaptation sind Endgrößen im Bereich der genetischen Zielgröße erreichbar (34). Eine späte Diagnosestellung geht mit einem verzögerten Therapiebeginn und einer verkürzten Therapiedauer einher und führt zu einer Endgröße, die in der Regel nicht im genetischen Zielgrößenbereich liegt (24).

Im Rahmen der nicht-interventionellen, multizentrischen Studie NordiNet<sup>®</sup> *International Outcome Study* (IOS) wurden Daten zum Alter, zum Geschlecht, zur Somatotropin-Dosis und zur Größe (gemessen in SDS) bei Kindern mit verschiedenen Wachstumsstörungen in 6 europäischen Ländern in einem Zeitraum von 2006-2015 gewonnen. Zwischen 2013 und 2015 wurden in 4 der untersuchten Länder bei über 40 % der Patienten mit GHD die Behandlung mit Somatotropin erst spät initiiert (in einem Alter von über 10 Jahren bei Mädchen und über 11 Jahren bei Jungen). Lediglich in 2 Ländern war der Anteil in diesem Zeitraum geringer (etwa 28 % in Deutschland und 22 % in der Tschechischen Republik) (35). Die Studiendaten deuten

darauf hin, dass ein später Therapiebeginn die Chance der Kinder, ihr genetisches Größenpotenzial zu erreichen, deutlich beeinträchtigen kann. Eine akkurate und frühzeitige Diagnosestellung von GHD ist somit essenziell (35, 36).

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung von GHD mit Somatropin ist die Normalisierung der Körperhöhe in der Kindheit und das Erreichen einer normalen Körperhöhe im Erwachsenenalter (30). Die Erwachsenengröße sollte im elterlichen Zielbereich liegen. Darüber hinaus sollen durch den Kleinwuchs bedingte psychosoziale Probleme der Patienten vermindert werden und die Lebensqualität sowie die Zukunftsaussichten des Patienten in beruflicher, ökonomischer, gesellschaftlicher und privater Hinsicht reduziert werden (34, 37). Ein weiteres Therapieziel besteht darin, positive Stoffwechselwirkungen von Somatropin für die Patienten zu erreichen, wie z. B. die Verringerung des *Body-Mass-Index* (BMI) und des Körperfettanteils sowie die Steigerung der fettfreien Körpermasse bzw. Muskelmasse und der physischen Leistungsfähigkeit (34). Es gibt zudem erste Hinweise, dass sich durch die Substitutionstherapie mit Somatropin auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie erhöhte Blutfettwerte und eine erhöhte Intima-Media-Dicke reduzieren lassen (38, 39).

Derzeit sind mehrere kurz-wirksame GH-Präparate zur Behandlung von GHD in Deutschland zugelassen, die alle täglich subkutan injiziert werden (40–46). Diese Arzneimittel enthalten alle den rekombinant hergestellten Wirkstoff Somatropin, wobei die pharmazeutischen Firmen unterschiedliche Methoden zur Herstellung verwenden und auf unterschiedliche Applikationshilfen (i. d. R. Pens) zurückgreifen. Aufgrund der jahrelangen Erfahrung mit dem Wirkstoff sowie der Anwendung bei mehr als 100.000 Patienten weltweit gilt die Somatropin-Substitutionstherapie als effektiv und sicher (47, 48).

### **Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet**

Die bislang notwendige tägliche subkutane Injektion von Somatropin stellt für viele Patienten und deren Familien/ Betreuer eine große Belastung und eine Bürde für den Alltag dar (48–50). Die Adhärenz gegenüber dem täglichen Therapierregime kann durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Eine nicht konsistente Adhärenz wird mit schlechten Therapieergebnissen in Verbindung gebracht; d. h. diese Kinder haben am Ende der Therapie eine Endgröße erreicht, die nicht im genetischen Zielbereich liegt (48–55). Die Gründe für eine wechselhafte Adhärenz gegenüber den täglichen subkutanen Injektionen sind vielfältig und reichen von Schmerzen bei der Injektion, Unbehagen bei Injektionen bis hin zu Nadelphobien, Verleugnen der Erkrankung, Gruppenzwang über Ablehnen von medizinischen Ratschlägen, Angst vor Nebenwirkungen bis hin zu Therapiemüdigkeit, Vergesslichkeit sowie Bedenken gegenüber der Notwendigkeit der langfristigen Therapie (51, 56–62). Man darf dabei auch nicht vergessen, dass die Injektionen bei Kindern mit GHD von Familienangehörigen bzw. Betreuern erbracht werden. Eine Analyse der OZGROW Datenbank (*Australasian Paediatric Growth Hormone Database*) hat ergeben, dass etwa 52 % der Patienten die Somatropin-Substitutionstherapie aufgrund einer schlechten Adhärenz vorzeitig abbrechen (63). Die in der Literatur genannten Zahlen zur Nicht-Adhärenz bei Patienten mit GHD im Kindes- und Jugendalter variieren, wie eine systematische Analyse zeigen konnte (64). Insgesamt wird die Adhärenz als suboptimal bezeichnet, wobei das Risiko

für eine sinkende Adhärenz mit zunehmender Therapiedauer ansteigt (56, 65, 66). Um eine gute Adhärenz zu erreichen, sind Adhärenz-steigernde Maßnahmen nötig (67).

Seitens der Patienten und deren Familien/ Betreuern ist die Injektionsfrequenz bei der Behandlung von Wachstumsstörungen ein hochrelevantes Kriterium. Ein 1-mal wöchentliches Injektionsschema wird gegenüber einer 1-mal täglichen Injektion deutlich präferiert (68, 69). Auch unter ethischen Gesichtspunkten ist eine 1-mal wöchentliche Injektion mit der damit zusammenhängenden geringeren Invasivität der Behandlung für die schutzbedürftige, junge Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bevorzugen. Somit gibt es einen hohen Bedarf für lang wirksame Wachstumshormone (*Long-Acting Growth Hormone*, LAGH), die das Therapiespektrum erweitern und mehr Flexibilität und Freiraum im Behandlungsalltag ermöglichen. Es wird erwartet, dass durch diese neue Therapieoption die Adhärenz verbessert wird und dadurch die Ziele der GH-Therapie optimiert werden (48, 49, 56, 70–73). Dies könnte sich auf lange Sicht auch positiv auf andere Faktoren wie z. B. auf die Lebensqualität der Patienten auswirken (68). Ein möglicher positiver Zusammenhang zwischen Adhärenz und Lebensqualität bei jungen Patienten wird auch in anderen Indikationen, die einer Langzeitbehandlung bedürfen, beschrieben (61, 74).

Somapacitan ist das erste lang wirksame Präparat, das im März 2021 zur Substitution des endogenen GH bei Erwachsenen mit GHD (*Adult Growth Hormone Deficiency*, AGHD) durch die EMA zugelassen wurde (75). Im Januar 2022 erhielt Lonapegsomatropin (TransCon hGH) als das erste LAGH die europäische Zulassung zur Behandlung von Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (76). Lonapegsomatropin ist ein inaktives Prodrug mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, das mittels der sogenannten TransCon-Technologie entwickelt wurde. Es enthält den Wirkstoff Somatotropin und ist über einen niedermolekularen TransCon-Linker transient an Methoxy-Polyethylenglykol (mPEG) gebunden. mPEG fungiert als Trägermolekül und verlängert die Plasmahalbwertszeit des Prodrugs. Über einen Zeitraum von 1 Woche wird Somatotropin im Körper in seiner aktiven Form freigesetzt. Dies geschieht durch Autohydrolyse (Selbstspaltung) des TransCon-Linkers, die von den im Körper konstant gehaltenen Parametern pH und Temperatur abhängig ist (77, 78).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Somatrogen**

Somatrogen ist ein LAGH mit einem einzigartigen Wirkmechanismus, das die Notwendigkeit täglicher Injektionen aufhebt (79–81). Die Verlängerung der Halbwertszeit bei Somatrogen wird durch einen innovativen Ansatz erreicht, der auf der Fusion des 191 Aminosäuren langen rhGH mit 3 Kopien des 28 Aminosäuren langen C-terminalen Peptids (CTP) der Beta-Kette des humanen Choriongonadotropins (hCG) basiert. Eine Kopie des CTP befindet sich am N-terminalen Ende und 2 weitere, aneinandergereihte Kopien am C-terminalen Ende des Somatotropins (80–82). Nach der Fusion von Somatotropin mit den CTP-Molekülen spricht man von dem Wirkstoff Somatrogen (83). Das so veränderte Protein ist in dieser Form am GHR wirksam, initiiert die Signaltransduktionskaskade einschließlich der Phosphorylierung und Aktivierung von STAT5b und löst die spezifischen nachgeschalteten Effekte von Somatotropin aus (83, 84). Eine genauere Beschreibung des Wirkmechanismus ist in Modul 2 dargelegt.

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) (83). Bei Wirkstoffen, die mit PEG konjugiert (PEGyliert) sind, bestehen Sicherheitsbedenken, insbesondere wenn sie bei pädiatrischen Patienten zum Einsatz kommen (85). Die Verwendung von PEG als Trägermolekül steht in einem möglichen Zusammenhang mit verschiedenen Unverträglichkeiten und Komplikationen. So wurden beispielsweise Immunreaktionen wie PEG-assoziierte Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Typ-1-Überempfindlichkeitsreaktionen oder sogar Anaphylaxien berichtet (86). Ferner wurde bei mit PEG konjugierten therapeutischen Proteinen in präklinischen Untersuchungen eine zelluläre Vakuolisierung in verschiedenen Zelltypen wie Phagozyten, renalen Tubuluszellen und Ependymzellen beobachtet. Betroffene Organe waren z. B. die Leber, die Niere und der Plexus choroideus, ein baumartig verzweigtes Adergeflecht in den Hirnventrikeln (85, 87, 88). Es ist nicht ausgeschlossen, dass die zellulären Veränderungen im Laufe der Behandlung die Zellfunktion und womöglich auch die Organfunktion beeinflussen (85, 88, 89). Da PEG ab einem höheren Molekulargewicht nicht direkt renal filtriert wird, kann es zu längeren Zirkulationszeiten im Blut und einer Akkumulation von PEG in der Leber kommen (89). Dies könnte vor allem bei einer Langzeitbehandlung problematisch sein.

Somatrogen ist das erste LAGH, dessen Halbwertszeitverlängerung auf der Fusion mit einem natürlich im Körper vorkommenden Peptid (CTP) basiert (83). Im Rahmen der klinischen Prüfung sowie in weiterführenden pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Untersuchungen konnte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der 1-mal wöchentlichen Gabe bei Patienten mit GHD belegt werden (79, 80, 83, 90–92). Bei pädiatrischen Patienten mit GHD war die 1-mal wöchentliche Gabe von Somatrogen (0,66 mg/kg/Woche) gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Somatropin (0,034 mg/kg/Tag) in Bezug auf die jährliche HV nach 12-monatiger Behandlung nicht unterlegen. Überdies war die Behandlung mit Somatrogen hinsichtlich anderer klinischer Parameter, einschließlich Zuwachs an Körpergröße (gemessen anhand des SDS) und Knochenreifung, vergleichbar wirksam. Gleichzeitig konnten durch die Gabe von Somatrogen die standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS) erhöht und stabil im Normalbereich gehalten werden (83). Das Sicherheitsprofil war ebenfalls mit der täglichen Gabe von Somatropin vergleichbar. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren überwiegend mild bis moderat. Es traten kaum schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Das häufigste UE war „Schmerz an der Injektionsstelle“ (83).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass LAGH bei gleicher Wirksamkeit eine niedrigere Injektionsfrequenz aufweisen, was mit einer höheren Adhärenz verbunden sein kann und somit zu einer Verringerung der oben beschriebenen negativen Implikationen (vorrangig das Nichterreichen der genetischen Zielgröße) für die Patienten führt. Somatrogen trägt maßgeblich dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für wirksame und gut verträgliche LAGH zu decken. Es stellt die Grundlage dar, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden GH-Sekretion eine verbesserte

Langzeitbehandlung und eine höhere Lebensqualität zu bieten, was auch für deren Familien und Betreuer von hoher Relevanz ist. Somatrogon ist eine neue alternative Therapieoption und erweitert das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig (1, 79, 91, 92).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Bezüglich der Inzidenz und Prävalenz von GHD bei Kindern existieren einige teilweise recht alte Quellen, die jedoch wiederkehrend zitiert werden und auf die deshalb im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Gemäß der deutschen S2-Leitlinie hat der GHD im Kindes- und Jugendalter eine Prävalenz von 1:4.000-1:30.000 (3). Als Quellenangaben werden Arbeiten von Parkin von 1974 (93), Vimpani et al. von 1977 (94) sowie Lindsay et al. von 1994 (95) genannt. Die mit am häufigsten verwendete Maßzahl zur Prävalenz von 1:30.000 entstammt einer einzelnen Studie aus der Region Newcastle in Großbritannien, in der lediglich die jährliche Inzidenz bei Kindern der Jahrgänge zwischen 1951 und 1962 untersucht wurde (93).

Angaben zur Prävalenz wurden von Tani für eine Präfektur in Japan (1:6.797) (96), von Lindsay für Utah in den USA (1:3.481) (95), von Vimpani für Schottland (1:3.709) (94), von Bao für Peking (1:8.646) (97) sowie von Werther für Australien berichtet (1:6.757) (98). Neuere Angaben von Thomas et al. in Belgien schätzen die Prävalenz etwas höher ein (1:5.600) (99), während Migliaretti et al. im Piemont in Italien mit 1:1.107 die höchste Prävalenz berichtet (100). Im Orphanet wird eine Prävalenz von 1:2.000-1:10.000 genannt (101).

Bezüglich der Inzidenz herrscht eine ähnlich unzureichende und uneinheitliche Studienlage wie bei der Prävalenz. Es liegen vereinzelte Studien vor, die Werte von 2,58 pro 100.000 für Jungen bzw. 1,70 pro 100.000 Mädchen in Dänemark (102), und 1,97 pro 10.000 Kinder im Piemont in Italien (100) angeben. Eine deutsche Surveystudie bezifferte die Inzidenz von GHD in Baden-Württemberg und Bayern in den Jahren 2000-2001 auf 3,47 pro 100.000 Kinder (103).

Zusammenfassend geht aus der bestehenden veröffentlichten Literatur eine realistische Spanne der Prävalenz von GHD von ca. 1:1.000-1:10.000 hervor. Aus Deutschland liegt einzig die oben genannte Surveystudie vor, die in nur 2 Bundesländern vor über 20 Jahren durchgeführt wurde

und lediglich die Inzidenz berichtet. Es ist demnach festzuhalten, dass aus der bestehenden Literatur keine adäquaten und validen Angaben für die Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland gemacht werden können.

Vor diesem Hintergrund führte Pfizer die Studie „Somatrogen-Versorgungsanalyse“ durch, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen und Prävalenzdaten für den deutschen Versorgungskontext präsentieren zu können. Nachfolgend werden das Design und die Methodik beschrieben und die Ergebnisse präsentiert.

### **Studie zur Prävalenz von Wachstumsstörungen aufgrund von GHD anhand Verordnungsdaten**

Ziel der durchgeführten Sekundärdatenanalyse war es die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland, die eine Wachstumsstörung aufgrund von GHD aufweisen, anhand von Verordnungsdaten aus den vorangegangenen Jahren zu ermitteln.

#### *Datengrundlage*

Wesentliche Grundlage war der Datensatz Patient INSIGHTS, der anonymisierte ambulante Medikationsdaten basierend auf bundesweit eingelösten Rezepten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beinhaltet (Datenquelle: Patient INSIGHTS von INSIGHT Health, Waldems) (104). Er enthält über 62 Mio. Versicherte der GKV mit mindestens 2 abgerechneten Rezepten in den letzten 4 bis maximal 5 Kalenderjahren und deckt insgesamt ca. 70,7 % aller Verordnungen innerhalb der GKV ab. Die Beschränkung auf Versicherte mit 2 abgerechneten Rezepten mitigiert eine Überschätzung bei der Hochrechnung, da somit Versicherte, die ansonsten Apotheken aufsuchen, deren Daten nicht im Datensatz verarbeitet werden oder deren Versicherungsstatus sich geändert hat, nicht in die Rechnung miteinbezogen werden. Zum Zeitpunkt der Analyse stand der Zeitraum von Januar 2016 bis August 2020 zur Verfügung. Das letzte vollständig erfasste Kalenderjahr war demnach 2019, weshalb im Folgenden Daten der Jahre 2016-2019 präsentiert werden.

#### *Ein- und Ausschlusskriterien*

Zunächst wurden Kinder und Jugendliche mit einer Somatropin-Therapie innerhalb des Datensatzes Patient INSIGHTS identifiziert. Dazu wurde im Ausgangsdatsatz Patient INSIGHTS nach Versicherten gefiltert, die mindestens eine abgerechnete Verordnung von einem Wirkstoff der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Gruppe H04C0 (Wachstumshormone; gemäß Klassifizierung der *European Pharmaceutical Market Research Association*, EphMRA) erhalten haben (n = 15.335). Ausgenommen wurden Versicherte mit einer simultanen Verordnung von Mecasermin (n = 19), da bei diesen Versicherten davon ausgegangen werden kann, dass ein primärer IGF-1 Mangel vorliegt, für den Somatrogen nicht zugelassen ist. Bei 46 Versicherten lag keine Altersangabe vor, weitere 3.448 Versicherte waren bei Therapiebeginn älter als 18 Jahre und somit für die Zielpopulation irrelevant. Zudem wurden Versicherte ausgeschlossen, deren letzte Verordnung von GH vor dem 1. Januar 2017

war (n = 975) und solche, die weniger als 183 Tage im Panel verblieben (n = 234). Entsprechend verbleiben 10.613 pädiatrische Patienten für die Versorgungs-Analyse im Kollektiv.

#### *Ergebnisse zur Inzidenz der pädiatrischen Behandlung mit Somatropin*

Unter der Inzidenz wird hier die Anzahl der auf eine Somatropin-Therapie neu eingestellten Patienten in dem betrachteten Zeitraum verstanden. Eine Identifikation der Patienten mit neu gestellten Diagnosen war auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich. Als inzident wurden Patienten betrachtet, die vor ihrer ersten im Panel erscheinenden Verordnung eine bestimmte Zeit ohne Verordnung im Panel waren (mindestens 183 Tage für 3–18-Jährige, mindestens 92 Tage für 2–3-Jährige, keine Frist für 1-Jährige). Hierdurch werden neben den neueingestellten Patienten auch Patienten eingeschlossen, die nach einer Behandlungspause erneut auf eine Somatropin-Therapie eingestellt wurden.

Basierend auf diesen Kriterien lag die Anzahl der neueingestellten Kinder und Jugendlichen zwischen 3 und < 18 Jahren im Jahr 2019 bei 1.190. Hochgerechnet auf den Gesamtmarkt der GKV liegt die Anzahl der Neueinstellungen in dieser Altersgruppe demnach bei 1.682. Für die einzelnen Jahre beläuft sich die Inzidenz der mit Somatropin behandelten Kinder und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren in Deutschland auf 1.252 Patienten im Jahr 2017, 1.679 Patienten im Jahr 2018 und 1.884 Patienten im letzten Betrachtungsjahr 2019.

#### *Ergebnisse zur Prävalenz der pädiatrischen Behandlung mit Somatropin*

Äquivalent zur Inzidenz wird die Prävalenz ebenfalls anhand der Anzahl der Verordnungen berechnet. Als prävalent gilt damit, wer mit einer Somatropin-Therapie behandelt wird.

Die Gruppe von 10.613 pädiatrischen Versicherten unter Somatropin-Therapie teilt sich über die Kalenderjahre wie folgt auf: 7.213 im Jahr 2017, 7.258 im Jahr 2018 und 7.303 im Jahr 2019, das entspricht einem jährlichen Anstieg von 0,6 %. Diese Zahlen beziehen sich auf alle Patienten unter 18 Jahren. Da Somatrogen in der Population der  $\geq 3$  bis < 18-Jährigen zugelassen ist, müssen im Folgenden noch Patienten < 3 Jahren herausgerechnet werden. Aus den Versorgungsdaten geht hervor, dass 125 Patienten im Jahr 2019 diesem Alter zuzuordnen sind (s. Tabelle 3-2). Dementsprechend sind für die Zielpopulation 7.178 Patienten (= 7.303–125) im Alter von 3 bis < 18 Jahren relevant. Berücksichtigt man, dass mit 70,7 % nicht alle GKV-Verordnungen im Grunddatensatz enthalten sind, ergibt sich für das Jahr 2019 eine Anzahl von 10.148 pädiatrischen Versicherten im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit einer Somatropin-Therapie (7.178 Versicherte \* (100/70,7)).

Tabelle 3-2: Anzahl Patienten in 2019 in den Versorgungsdaten nach Altersintervallen

Altersintervalle	Patienten in der Datenbank	GKV-Patienten in Deutschland
3-18 Jahre	7.178 (98,29 %)	10.148
0-2 Jahre	125 (1,71 %)	177
Gesamt	7.303 (100 %)	10.324
Quelle: (104) Hochrechnung auf GKV-Population erfolgt über den genauen Anteil der abgedeckten GKV-Verordnungen von 70,7348228 % in der zugrundeliegenden Studie GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Die Geschlechtsverteilung der Versicherten wurde über eine automatisierte Vornamenkennung vorgenommen, da in der zugrundeliegenden Datenbank kein Geschlecht vermerkt ist. Dabei ist zu beachten, dass bei ca. einem Viertel der Versicherten keine Zuordnung erfolgen konnte. Von den zuordenbaren Namen lag der Anteil der pädiatrischen männlichen Versicherten mit einer Somatropin-Therapie über die Jahre 2017-2019 konstant bei ca. 60 %, was vergleichbar ist mit der Geschlechtsverteilung in den Studien KIGS<sup>®</sup>, NordiNet IOS sowie ANSWER (105, 106).

#### *Pädiatrische GKV-Versicherte mit Somatropin-Therapie und GHD*

Da sich die in der Datenanalyse ermittelte Prävalenz auf insgesamt 7 Indikationen bezieht, muss noch der Anteil der Indikation GHD an allen Indikationen von Somatropin berücksichtigt werden. Eine Zuordnung der Indikationen anhand der Verordnungsdaten war nicht möglich, da es eine große Überschneidung der zugelassenen Indikationen der einzelnen Medikamente gab, anhand der Dosierungen der Medikamente keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Erkrankung gezogen werden konnten und auch die Erkrankungsalter der Indikationen zu nahe beieinanderlagen als dass valide Zuordnungen der Verordnungen auf einzelnen Indikationen hätten erfolgen können. Der Anteil der Versicherten mit Wachstumsstörungen aufgrund von GHD unter den pädiatrischen Versicherten mit Somatropin-Therapie wurde deshalb anhand von Angaben aus der Literatur geschätzt. Dazu wurden in einer orientierenden Recherche Quellen identifiziert, die Rückschlüsse auf die indikationsspezifischen Anteile der Patienten zulassen, die sich in einer Somatropin-Therapie befinden. Es wurden 4 geeignete Publikationen identifiziert (105–108), die Ergebnisse der KIGS<sup>®</sup>-Studie, der NordiNet<sup>®</sup> IOS-Studie, der GeNeSIS-Studie sowie der PATRO-Studie präsentieren. Für die KIGS<sup>®</sup>-Studie liegen Pfizer zudem spezifische Ergebnisse für die eingeschlossenen deutschen Patienten vor, die hier aufgrund des passenderen Bezugs zur deutschen Versorgungssituation verwendet und separat im Modul 5 präsentiert werden (109).

Allen 4 Studien ist gemein, dass es sich bei ihnen um internationale und nicht-interventionelle präparatspezifische Studien handelt (KIGS<sup>®</sup>-Studie – Genotropin<sup>®</sup>; NordiNet<sup>®</sup> IOS – Norditropin<sup>®</sup>; GeNeSIS – Humatrope<sup>®</sup>; PATRO-Studie – Omnitrope<sup>®</sup>). Lediglich in der GeNeSIS-Studie wurden Erwachsene nicht ausgeschlossen. Die umfangreichste der 4 Studien

ist die KIGS<sup>®</sup>-Studie, die zwischen 1987 und 2012 insgesamt 83.803 pädiatrische Patienten eingeschlossen hat. In der GeNeSIS-Studie wurden zwischen 1999 und 2015 Daten von 22.845 Teilnehmern erhoben, in der Studie NordiNet<sup>®</sup> IOS wurden zwischen 2006 und 2016 Daten von 17.711 Kindern erhoben und in der PATRO-Studie wurden zwischen 2006 und 2017 insgesamt 6.009 Teilnehmer rekrutiert.

Eine explizite Auflistung sämtlicher Indikationen ist in diesen Quellen nicht gegeben. Trotzdem ermöglichen sie eine Abschätzung der Anteile aller GHD Patienten an den Versicherten, die mit Somatropin behandelt werden.

Die berichteten Anteile der einzelnen Indikationen der in den Studien betrachteten Präparate Genotropin<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>, Omnitrope<sup>®</sup> und Humatrope<sup>®</sup> sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Indikationsanteile aus nicht-interventionellen Studien

Indikation	Anteil aktiver Patienten der Studie in %			
	KIGS <sup>®</sup>	NordiNet <sup>®</sup> IOS	GeNeSIS	PATRO
GHD	57,38	56,28	64,50	57,71
UTS	12,56	7,76	9,96	4,84
PWS	2,42	0,75	0,00	3,38
CNI	6,01	1,64	0,00	0,95
SGA	11,76	24,13	8,24	25,83
Andere*	9,87	9,45	17,30	7,29

Quellen: (106–109)  
 CNI: Chronische Niereninsuffizienz, GHD: Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*), PWS: Prader-Willi-Syndrom, SGA: *Small for Gestational Age*, UTS: Ullrich-Turner-Syndrom

Es ergibt sich demnach eine Spanne für den Anteil der Versicherten mit GHD an allen Versicherten mit einer Somatropin-Therapie von 56,28 %-64,50 % (110). Daraus resultiert für das Jahr 2019 eine Anzahl von Patienten zwischen 3 und < 18 Jahren von 5.711-6.546, die der Indikation GHD zugewiesen werden können ( $10.147 * 0,5628$  bzw.  $10.147 * 0,6450$ ).

Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation in der GKV

Berechnungsschritt	Beschreibung	Quelle	Wert/Anteil	Population
#1	Prävalenz aller Indikationen Somatropin-haltiger Medikamente	Somatropin-Versorgungsanalyse (104)	10.148	10.148
#2	GHD-Anteil	(106–109)	56,28–64,50 %	5.711–6.546

Quelle: (110)  
 GHD: Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*)

Um mit den hergeleiteten Zahlen eine auf die Bevölkerung standardisierte Prävalenz zu berechnen muss die Behandlungszeit berücksichtigt werden.

Für die Behandlungsdauer in der Indikation werden in der Literatur zumeist Werte zwischen 3,6 und 4,9 Jahre angegeben (111, 112). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist, da die Behandlung so lange erfolgen sollte, bis – bedingt durch den Schluss der Epiphysenfugen – die HV unter 2 cm pro Jahr fällt (bspw. (43)). Bei einem durchschnittlichen Behandlungsbeginn im Alter von 9 Jahren (105, 106, 108) und unter der Annahme, dass der Schluss der Epiphysenfugen im Alter von > 14 Jahren (Mädchen) bzw. > 16 Jahren (Jungen) abgeschlossen ist (bspw. (44)), erscheint die oben erwähnte Behandlungsdauer von ca. 4 Jahren realistisch. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch die Zusammenarbeit verschiedener pädiatrischer Zentren der Therapiebeginn um bis zu 4 Jahre nach vorne verschoben werden konnte (113). Dadurch erscheint eine Behandlungsdauer mit GH bis zu 10 Jahren im Bereich des Möglichen, auch wenn diese sicherlich nicht die Norm in der Indikation darstellt. Nichtsdestotrotz wird nach Rücksprache mit Experten in der Indikation sowie unter Berücksichtigung der Behandlungsdauern in Studien und der beobachteten Altersverteilung in den Versorgungsdaten ein Wert zwischen 4 und 10 Jahren verwendet (114). Berücksichtigt man darüber hinaus, dass ca. 20-40 % der Patienten die Therapie nach Einsetzen der Pubertät fortführen, kommen weitere 0,6-1,2 Behandlungsjahre für die < 18-jährigen Patienten hinzu (104).

Damit ergeben sich Werte für die Behandlungsdauer von minimal 4,6 Jahren bis maximal 11,2 Jahren, wobei insgesamt in der Zielpopulation 15 Jahrgänge berücksichtigt werden müssen (Kinder und Jugendliche von 3 bis < 18 Jahren). Die standardisierte Prävalenz liegt somit zwischen 1:607 (5.711 Patienten \* 15 Jahrgänge / 4,6 Jahre Behandlungsdauer = 18.622, bezogen auf die Bevölkerung der 3 bis < 18-Jährigen im gleichen Kalenderjahr 2019 von 11.306.485 (115)) bis 1:1.290 (6.546 Patienten \* 15 Jahrgänge / 11,2 Jahre Behandlungsdauer, wiederum bezogen auf die Bevölkerung der 3 bis < 18-Jährigen im Kalenderjahr 2019 von 11.306.485 (115)).

### **Einordnung der Studienergebnisse**

Der zuvor dargestellte Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation über die Verordnungsdaten hat einige Limitationen, auf die im Folgenden eingegangen werden soll. So bleibt festzuhalten, dass allein mit den Verordnungsdaten keine solide Indikationszuordnung erfolgen kann, da die zugrundeliegende Erkrankung nicht miterhoben wurde. Die einzelnen Indikationen sind anhand der im Datensatz enthaltenen Informationen zu den verordneten Präparaten, der verabreichten Dosen sowie des Alters der Versicherten nicht hinreichend abgrenzbar. Zusätzliche Informationen wie beispielsweise etwaige Begleitmedikation, die Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung liefern könnte, sind im vorliegenden Datensatz nicht enthalten. Die Bestimmung der Anteile der Indikation wurde deshalb über Studien bestimmt, die mithilfe einer orientierenden Recherche gefunden wurden.

Um den Unsicherheiten zu begegnen, wurde für die Herleitung mit einer Spanne gerechnet und eine möglichst konservative Schätzung aus der besten verfügbaren Evidenz zugrunde gelegt.

Zur Einordnung sollen die Ergebnisse im Folgenden mit den bestehenden Zahlen aus der Literatur verglichen werden.

Aus der Literatur kann wie oben beschrieben eine Spanne der Prävalenz von ca. 1:1.000 bis ca. 1:10.000 entnommen werden (98–100). Legt man die Anzahl der 3 bis <18-Jährigen in Deutschland zugrunde (115), ergibt sich daraus eine Prävalenz in Deutschland von 1.131-11.306 Patienten.

Um Patientenzahlen zu erhalten, die mit obiger Herleitung für die Zielpopulation mit Somatrogen vergleichbar sind, müssen die aus der Literatur entnommenen Prävalenzen noch zu der Behandlungsdauer in Bezug gesetzt werden. Dividiert man die genannten 1.131-11.306 Patienten mit GHD durch die 15 Jahrgänge für die Somatrogen zugelassen ist und multipliziert mit der oben hergeleiteten Behandlungsdauer von mindestens 4,6 bis maximal 11,2 Jahren, so erhält man eine Anzahl von Patienten in der Zielpopulation von 347-8.441 (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Aus Literatur abgeleitete Patientenzahl

Beschreibung	Quelle	Wert/Anteil	Patientenanzahl
3 bis <18-Jährige in Deutschland 2019	Destatis (115)	11.306.485	
Prävalenz GHD	(98–100)	1:1.000-1:10.000	1.131-11.306
Bezug zur Behandlungsdauer	(111–113)	Behandlungsdauer: 4,6-11,2 Jahre	347-8.441
GHD: <i>Growth Hormone Deficiency</i>			

Die somit errechnete Untergrenze von 347 Patienten erscheint jedoch unrealistisch, da alleine aus den zuvor genannten Studien eine höhere Anzahl an jährlichen behandelten GHD Patienten für Deutschland abgeleitet werden kann (NordiNet<sup>®</sup> IOS Studie: ca. 1.480 Patienten, KIGS<sup>®</sup>-Studie: 1.639 Patienten, GeNeSIS-Studie: 461 Patienten, PATRO-Studie: 246 Patienten) (104, 106–108). Die dadurch entstehende Anzahl an zu behandelnden Patienten von 3.826 liegt bereits deutlich über der aus der Literatur hervorgehenden Untergrenze von 347. In den 4 Studien wurden jedoch nicht alle verfügbaren Somatotropin-Präparate betrachtet, sondern lediglich Patienten mit einer Therapie von Norditropin<sup>®</sup>, Genotropin<sup>®</sup>, Omnitrope<sup>®</sup> bzw. Humatrope<sup>®</sup> eingeschlossen. Es ist ferner davon auszugehen, dass nicht sämtliche Patienten, die mit diesen Präparaten behandelt wurden, letztendlich auch in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass die jährliche Prävalenz aufgrund der fehlenden Patienten mit GHD, die nicht in die Studien eingeschlossen wurden oder mit anderen Präparaten therapiert werden, noch unterschätzt ist.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Prävalenzwerte von GHD in den unterschiedlichen Studien sehr stark streuen. Zudem sind die Ergebnisse aus der Literatur nicht

mit der oben hergeleiteten Patientenzahl aus den Registern vereinbar. Die Prävalenzangaben aus der Literatur sind für Deutschland damit als nicht realistisch anzusehen. Die Bestimmung der Zielpopulation sollte deshalb nicht anhand der zum Teil weit voneinander abweichenden Angaben in den gefundenen Literaturquellen erfolgen. Stattdessen erscheint die Herleitung der Zielpopulation über die Versorgungsanalysen auf Basis der GKV-Rezeptdaten kombiniert mit den Angaben der Indikationsanteile der einzelnen Medikamente aus nicht-interventionellen Studien sinnvoller und valider.

Die hier präsentierte Studie gibt deshalb die beste Schätzung der Prävalenz von GHD für Deutschland wieder. Sie ist die einzige nach Kenntnisstand von Pfizer für den gesamtdeutschen Raum durchgeführte Studie zur Prävalenz der Erkrankung. Durch die hohe Abdeckung der deutschen GKV-Versicherten im eingeschlossenen Datensatz sowie der Aktualität der verwendeten Daten ist eine repräsentative Aussage über die derzeitige Prävalenz möglich. Die präsentierten Daten geben darüber hinaus direkt Aufschluss über die Zielpopulation der mit Somatrogen behandelbaren Patienten in Deutschland.

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

Die unvollständige Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz des pädiatrischen GHD in Deutschland macht eine valide Angabe zu Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre schwierig. Es liegen keine Daten vor, die den Schluss nahelegen, dass eine Änderung der Inzidenzwerte in den kommenden Jahren eintritt. Neben der erblichen Komponente existieren zwar einige wenige bekannte Risikofaktoren, die mit einem postnatalen Beginn der Erkrankung in Verbindung stehen (z. B. Tumore, Bestrahlung, Geburtstraumata), allerdings gibt es auch hierzu keine Daten, die nahelegen, dass eine Änderung der Inzidenz zu erwarten ist. Weiterhin liegt auch bei den idiopathischen Ursachen keine Evidenz bezüglich einer möglichen Zu- oder Abnahme vor.

Bei der Berechnung der Prävalenz in der Studie der Verordnungsdaten ergab sich für die Jahre 2017-2019 eine leichte jährliche Steigerung von ca. 0,6 %. Bei einem gleichzeitigen Anstieg der Bevölkerungszahlen der unter 18-Jährigen im gleichen Zeitraum um ca. 0,5 % ist von einer in etwa gleichbleibenden Prävalenz auszugehen, die nicht über die Bevölkerungsveränderung hinausgeht (115).

Zusammenfassend ist aufgrund der Ätiologie der Erkrankung keine nennenswerte Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Somatrogon	6.394-7.329	5.711-6.546
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Da die in Abschnitt 3.2.3 präsentierte Herleitung der Zielpopulation bereits ausschließlich auf GKV-Daten basiert, ist keine gesonderte Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation notwendig.

Für die Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation wurde die Anzahl der GKV-Patienten mit den im Jahr der Studie vorliegenden Anteilen der GKV am Gesamtmarkt rückgerechnet. So waren 2019 in der GKV 73.009.237 Personen versichert (Stand Juli 2019) (116), in der privaten Krankenversicherung (PKV) waren 8.732.400 Personen versichert (117). Daraus ergibt sich ein Faktor von 1,12 ( $(73.009.237 + 8.732.400) / 73.009.237$ ), mit dem die Anzahl der GKV-Patienten multipliziert werden muss, um die Patientenanzahl des Gesamtmarktes zu errechnen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5.711-6.546
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden GH-Sekretion, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Somatrogon besteht, wird unter Berücksichtigung der Angaben zur Prävalenz aus den Versorgungsdaten der GKV sowie der Anteile der einzelnen Indikationen an den Verordnungen Somatropin-haltiger Medikamente wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben auf 5.711-6.546 geschätzt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Grundlage für die Erstellung der vorhergehenden Abschnitte sind fachspezifische Publikationen und Leitlinien.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) sowie des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 01.07.2021 eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Die Aktualität der Leitlinien wurde regelmäßig überprüft und die entsprechenden Inhalte bei Überarbeitung der Leitlinien angepasst.

Es erfolgten darüber hinaus Handrecherchen in einschlägigen Suchoberflächen zu spezifischen Fragestellungen. Diese umfassten den medizinischen Hintergrund der Erkrankung, die derzeitigen Behandlungsoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet sowie den bestehenden therapeutischen Bedarf. Publikationen wurden auf ihre Eignung und Relevanz überprüft und bei Bedarf eingeschlossen. Die entsprechenden Literaturverzeichnisse der Publikationen wurden auf weitere Quellen hin überprüft.

Für die Daten zur Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) wurde bereits im Jahr 2020 eine orientierende Recherche durchgeführt, wobei festgestellt wurde, dass die in der Literatur präsentierten Daten nicht für den deutschen Versorgungskontext geeignet sind. In der Folge wurde eine eigene Studie anhand einer Sekundärdatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz durchgeführt. Der zugrundeliegende Bericht wurde im STROSA-Berichtsformat erstellt (104). Die Literaturrecherche wurde fortlaufend wiederholt, jedoch konnten keine neuen Quellen identifiziert werden, sodass die eigens durchgeführte Studie die beste verfügbare Evidenz für die Herleitung der Zielpopulation darstellt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Somatrogon: Stand der Information: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 17.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.
2. 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>.
3. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002k_S2e_Wachstumshormonmangel_Diagnostik_Kinder_Jugendliche_2014-10-abgelaufen.pdf).
4. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 2014; 46(11):1173–86.
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. Pfäffle R. Krankheiten von Hypophyse und Hypothalamus: In: Hoffmann, G.F.; Lentze M.J.; Spranger J.; Zepp F. (Hrsg): Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Auflage 2014. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. (Springer Reference Medizin).
7. Rosenbloom AL. Die Physiologie des Wachstums. *Ann Nestlé [Ger]* 2007; 65(3):99–110.
8. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med* 2002; 41(1):7–13.
9. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29(5):535–59.
10. Stepwards. Growth Hormone (GH) Axis; 2016 [Abgerufen am: 02.09.2021]. Abrufbar unter: URL: [http://https://www.stepwards.com/?page\\_id=2490](http://https://www.stepwards.com/?page_id=2490).
11. 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.
12. 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.

13. Choukair D, Bettendorf M. Hormonelle Steuerung des Größenwachstums. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11(1):19–24.
14. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect* 2018; 7(6):R212-R222.
15. Nilsson O, Marino R, Luca F de, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 2005; 64(4):157–65.
16. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 350:70–94.
17. Benyi E, Sävendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(1):6–14.
18. Ogilvy-Stuart AL. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res* 2003; 60(Suppl 1):2–9.
19. 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/174-004l\\_S1\\_Kleinwuchs\\_2017-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004l_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf).
20. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, Seunarine KK, Chong WK, Dale N et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain* 2012; 135(Pt 1):216–27.
21. Ezzat S, Fear S, Gaillard R-C, Gayle C, Marcovitz S, Mattioni T et al. Circulating IGF-I levels in monitoring and predicting efficacy during long-term GH treatment of GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(6):499–509.
22. 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.
23. 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.
24. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 2017; 26(7):1673–86.
25. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(6):737–47.
26. 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.
27. Kapelari K. Kleinwuchs – Differenzialdiagnose und therapeutische Optionen. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 2015(8):5-14.

28. Tanner JM. Growth regulation and the genetics of growth. *Prog Clin Biol Res* 1985; 200:19–32.
29. Hermanussen M, Cole J. The calculation of target height reconsidered. *Horm Res* 2003; 59(4):180–3.
30. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019 [Abgerufen am: 09.07.2021]; 92(1):1–14. Abrufbar unter: URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/502231>.
31. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(6):361–97.
32. 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.
33. 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>.
34. Hauffa BP. Normales Wachstum und Wachstumsstörungen: 18 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2008.
35. Polak M, Konrad D, Tønnes Pedersen B, Puras G, Šnajderová M. Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet® International Outcome Study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2018; 31(5):521–32.
36. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(5):421–9.
37. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: a questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatr* 2005; 5(1):15.
38. Lanes R. Cardiovascular Risk in Growth Hormone Deficiency: Beneficial Effects of Growth Hormone Replacement Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45(2):405–18.
39. Chen M, Gan D, Luo Y, Rampersad S, Xu L, Yang S et al. Effect of recombinant human growth hormone therapy on blood lipid and carotid intima-media thickness in children with growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 2018; 83(5):954–60.

40. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation HUMATROPE® für Pen: Stand der Information: Juli 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/002445>.
41. Ipsen Pharma. Fachinformation NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E): Stand der Information: Februar 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008360>.
42. Novo Nordisk. Fachinformation Norditropin® FlexPro®: Stand der Information: Mai 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022045>.
43. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml: Stand der Information: Februar 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005821>.
44. Merck Serono GmbH. Saizen® 8 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation mit Stand August 2019; 2019 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/013243>.
45. Ferring GmbH. Fachinformation Zomacton: Stand der Information: Juni 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/cen.12464?download=true>.
46. Sandoz GmbH. Fachinformation Omnitrope® Injektionslösung: Stand der Information Februar 2021; 2021 [Abgerufen am: 15.12.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013650\\_spc\\_it-1619697371.pdf](https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013650_spc_it-1619697371.pdf).
47. Savage MO, Alherbish A. Growth Hormone Therapy for Paediatric Growth Disorders: The Past, Present, and Future. DSAHMJ 2020; 2(1):4.
48. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Casanueva FF et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol 2016; 174(6):C1-8.
49. 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.
50. 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.
51. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract 2008; 14(2):143–54.
52. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. PLoS One 2018; 13(10):e0206009.

53. Marini MG, Chesi P, Mazzanti L, Guazzarotti L, Toni TD, Salerno MC et al. Stories of experiences of care for growth hormone deficiency: the CRESCERE project. *Future Sci OA* 2016; 2(1):FSO82.
54. Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract* 2014; 20(1):46–51.
55. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord* 2011; 11:4.
56. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(4):189–96.
57. Mohseni S, Heydari Z, Qorbani M, Radfar M. Adherence to growth hormone therapy in children and its potential barriers. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2018; 31(1):13–20.
58. 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.
59. Haverkamp F, Gasteyer C. A review of biopsychosocial strategies to prevent and overcome early-recognized poor adherence in growth hormone therapy of children. *J Med Econ* 2011; 14(4):448–57.
60. Rohrer TR, Ceplis-Kastner S, Jorch N, Müller HL, Pfäffle R, Reinehr T et al. Needle-Free and Needle-Based Growth Hormone Therapy in Children: A Pooled Analysis of Three Long-Term Observational Studies. *Horm Res Paediatr* 2018; 90(6):393–406.
61. Sultan S, El-Hourani M, Rondeau É, Garnier N. Categorizing factors of adherence to parenteral treatment in growth hormone deficiencies and hemophilia: What should be the targets for future research? *Patient Prefer Adherence* 2018; 12:2039–63.
62. Bhosle M, Klingman D, Aagren M, Wisniewski T, Lee WC. Human growth hormone treatment: synthesis of literature on product delivery systems and administration practices. *J Spec Pediatr Nurs* 2011; 16(1):50–63.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. Loftus J, Chen Y, Alvir JM, 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.
67. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Díez López I, Ramírez Fernández J, La Bermúdez de Vega JA, Yeste Fernández D et al. Adherence and long-term outcomes of growth hormone therapy with easypod™ in pediatric subjects: Spanish ECOS study. *Endocr Connect* 2019; 8(9):1240–9.
68. Tanaka T, Sato T, Yuasa M, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. *Pediatrics International* 2021; 2021(63):1185–91.
69. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence* 2020; 14:781–93.
70. Acerini CL, Segal D, Criseno S, Takasawa K, Nedjatian N, Röhrich S et al. Shared Decision-Making in Growth Hormone Therapy-Implications for Patient Care. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9:688.
71. Gau M, Takasawa K. Initial patient choice of a growth hormone device improves child and adolescent adherence to and therapeutic effects of growth hormone replacement therapy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2017; 30(9):989–93.
72. Maggio MC, Vergara B, Porcelli P, Corsello G. Improvement of treatment adherence with growth hormone by easypod™ device: experience of an Italian centre. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1):113.
73. Acerini CL, Wac K, Bang P, Lehwalder D. Optimizing Patient Management and Adherence for Children Receiving Growth Hormone. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8:313.
74. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21(4):458–64.
75. European Medicines Agency (EMA). Somapacitan (Sogroya): EPAR- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2021 [Abgerufen am: 10.09.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sogroya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sogroya-epar-product-information_de.pdf).
76. Ascendis Pharma GmbH. EPAR - Product Information: Lonapegsomatropin; 2022 [Abgerufen am: 08.02.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-product-information_de.pdf).
77. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children with Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(11):3184–95. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530727/>.

78. Höybye C, Pfeiffer AFH, Ferone D, Christiansen JS, Gilfoyle D, Christoffersen ED et al. A phase 2 trial of long-acting TransCon growth hormone in adult GH deficiency. *Endocr Connect* 2017; 6(3):129–38.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Overview: eCTD - Section 2.5; 2021 [Data on file].
84. 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.
85. European Medicines Agency (EMA). CHMP Safety Working Party’s response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population; 2012 [Abgerufen am: 23.07.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-pdco-regarding-use-pegylated-drug-products-paediatric-population\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-pdco-regarding-use-pegylated-drug-products-paediatric-population_en.pdf).
86. Zhou Z-H, Stone CA, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(4):1731-1733.e3.
87. Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. *Toxicol Pathol* 2015; 43(7):959–83.
88. Hou L, Chen Z-H, Liu D, Cheng Y-G, Luo X-P. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a PEGylated recombinant human growth hormone and daily recombinant human growth hormone in growth hormone-deficient children. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10:13–21.
89. Veronese FM, editor. PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications. Basel: Birkhäuser; 2009. (Milestones in drug therapy - MDT).
90. 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.

91. 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.
92. 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 Somatogon (a Long-acting Human Growth Hormone - hGH-CTP). *Journal of the Endocrine Society* 2020; 4(Supplement\_1):A255-A256.
93. Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974; 49(11):904–5. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4441124>.
94. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977; 2(6084):427–30.
95. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125(1):29–35.
96. Tani N. Epidemiologic study of dwarfism in Niigata Prefecture. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1985; 61(12):1295–309.
97. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 1992; 105(5):401–5.
98. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. *J Pediatr* 1996; 128(5 Pt 2):S47-51.
99. Thomas M, Massa G, Craen M, Zegher F de, Bourguignon JP, Heinrichs C et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(1):67–72.
100. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A, Bellone J, Vannelli S, Angeli A et al. Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: Data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(5):438–42.
101. Orphanet. Orphanet: Non acquired isolated growth hormone deficiency; 2021 [Abgerufen am: 14.09.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=631](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=631).
102. Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(1):61–71.
103. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Ehehalt S, Rössner L, Dorn T et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr* 2010; 222(2):67–72.
104. Pfizer Europe MA EEIG. Somatogon-Versorgungsanalyse; 2021 [Data on file].
105. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth

Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr* 2017; 87(1):30–41.

106. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10):4730–42.

107. Pfäffle R, Bidlingmaier M, Kreitschmann-Andermahr I, Land C, Partsch CJ, Schwab KO et al. Safety and Effectiveness of Omnitrope®, a Biosimilar Recombinant Human Growth Hormone: More Than 10 Years' Experience from the PATRO Children Study. *Horm Res Paediatr* 2020; 93(3):154–63.

108. Pfäffle R, Land C, Schönau E, Holterhus P-M, Ross JL, Piras de Oliveira C et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr* 2018; 90(3):169–80.

109. Pfizer Europe MA EEIG. KIGS Country Package; 2021 [Data on file].

110. Pfizer Europe MA EEIG. Herleitung der Zielpopulation; 2022 [Data on file].

111. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2):379–89.

112. Säwendahl L, Pournara E, Pedersen BT, Blankenstein O. Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(5):681–91.

113. Hoepffner W, Pfäffle R, Gausche R, Meigen C, Keller E. Early detection of growth disorders with the CrescNet system at the Leipzig treatment center. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(8):123–8.

114. Straetemans S, Schepper J de, Thomas M, Tenoutasse S, Beauloye V, Rooman R. Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10:792. Abrufbar unter: URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00792>.

115. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre: 2019; 2021 [Abgerufen am: 17.06.2021]. Abrufbar unter: URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland-absolut.html?view=main>[Print].

116. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2019; 2020 [Abgerufen am: 08.07.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2019.pdf).

117. Verband der privaten Krankenversicherungen. Zahlenbericht 2019; 2020 [Abgerufen am: 08.07.2021].  
Abrufbar unter: URL:  
[https://www.pkv.de/fileadmin/user\\_upload/PKV/c\\_Verband/PDF/2020-12\\_PKV-Zahlenbericht\\_2019.pdf](https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/c_Verband/PDF/2020-12_PKV-Zahlenbericht_2019.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

*grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	Kontinuierlich 1 x pro Woche subkutane Injektion mit einer Dosierung von 0,66 mg/kg Körpergewicht	52	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>kg: Kilogramm, mg: Milligramm</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel basiert auf der Fachinformation (1). Dort wird eine subkutane Injektion einmal wöchentlich empfohlen, wobei die Dosis mit 0,66 mg/kg Körpergewicht (KG) angegeben ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	Kontinuierlich	52
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	52	Untergrenze: 0,66 mg/kg * 16,2 kg = 10,69 mg  Obergrenze: 0,66 mg/kg * 67 kg = 44,22 mg	555,98–2.299,44 mg
mg: Milligramm, kg: Kilogramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden der Fachinformation von Somatrogon entnommen (1).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich aus der Multiplikation des Verbrauchs pro Gabe mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Somatrogon soll gemäß Fachinformation in der Dosierung von 0,66 mg/kg KG gegeben werden. Aufgrund der großen Spannweite des KG in der pädiatrischen Zielpopulation wird der Verbrauch ebenfalls als Spannweite angegeben. Die Angaben zum KG werden den Daten des Mikrozensus entnommen (2). Für die Untergrenze des Verbrauchs von Somatrogon wird das durchschnittliche KG von Kindern mit einem Alter von 3 Jahren verwendet, das vom Mikrozensus mit 16,2 kg angegeben wird. Für die Obergrenze des jährlichen Verbrauchs wird das durchschnittliche KG von Jugendlichen zwischen 17 und 18 Jahren herangezogen, das laut Mikrozensus bei 67,0 kg liegt. Aufgrund der Erkrankung kann das KG der Kinder in der Zielpopulation vom KG, das im Mikrozensus angegeben wird, abweichen (3). Da jedoch keine indikations-spezifischen Körpergewichtsangaben vorliegen, wird für die Berechnung des Verbrauchs auf den Mikrozensus zurückgegriffen. Damit ergibt sich für die wöchentliche

Verabreichung eine Spanne von 10,69-44,22 mg und für den Jahresdurchschnittsverbrauch entsprechend eine Spanne von 555,98-2.299,44 mg.

Es existieren 2 mit unterschiedlicher Wirkstärke vorgefüllte Pens. Der Pen mit 24 mg Somatrogon kann in 0,2 mg-Schritten eingestellt werden, der andere Pen mit vorgefüllten 60 mg Somatrogon kann in 0,5 mg-Schritten eingestellt werden. Je nach Maßgabe des Arztes kann hierbei entweder auf- oder abgerundet werden. Für die folgenden Berechnungen wird von einem Aufrunden ausgegangen. Die maximale Dosis, die in einer Injektion verabreicht werden kann, beträgt bei dem 24 mg-Pen 12 mg (entspricht 0,6 ml) und bei dem 60 mg-Pen 30 mg (entspricht 0,6 ml). Für die Dosierung mit 10,69 mg kann ein Pen mit 24 mg 2-mal verwendet ( $2 * 10,8 \text{ mg} = 21,6 \text{ mg}$ ) werden, für die Dosierung mit 44,22 mg für Patienten mit einem KG von 67,0 kg kann der mit 60 mg vorgefüllte Pen für eine Dosis verwendet werden, wobei zwei Injektionen notwendig sind. Laut Fachinformation kann eine im Pen verbleibende Restmenge verwendet werden und die Differenz zur erforderlichen Dosis mit einer zweiten Injektion durch einen neuen Pen vervollständigt werden. Diese Vorgehensweise wird jedoch aufgrund der mindestens zweifachen Injektion nicht empfohlen.

Patienten mit einem KG von 16,2 kg benötigen bei einer Dosis von 10,8 mg (nächst höhere einstellbare Dosierung) damit jährlich 26 Multidosis-Pens à 24 mg (52 Wochen / 2 Verabreichungen pro Pen). Für Patienten mit einem KG von 67,0 kg fallen jährlich 52 Multidosis-Pens à 60 mg (52 Wochen / 1 Pen pro Verabreichung). Dabei bleiben etwaige Gewichtszunahmen und damit verbundene Dosisanpassungen unberücksichtigt.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Somatrogon 24 mg (1) PZN: 17591695	Ngenla 24 mg Injektionslösung im Fertigpen: 628,83 €	592,87 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 34,19 € <sup>b</sup> )
Somatrogon 60 mg (1) PZN: 17591703	Ngenla 60 mg Injektionslösung im Fertigpen: 1.554,32 €	1.467,07 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 85,48 € <sup>b</sup> )
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, PZN: Pharmazentralnummer a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Stand: Februar 2022		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (4) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (5) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt der Apothekenverkaufspreis von Somatrogon für den Fertigpen mit 24 mg 628,83 € und für den Fertigpen mit 60 mg 1.554,32 € (jeweils inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2022 1,77 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	-	-	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### Zusätzliche GKV-Leistungen

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wurde bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen unter entsprechender Therapie durchsucht. Für die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
NA	NA

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	-	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Nicht zutreffend.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Somatrogon	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	15.414,60 € - 76.287,80 €	-	-	15.414,60 € - 76.287,80 €
Quelle: (6) GKV: gesetzliche Krankenversicherung					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die den Versorgungsanteil von Somatrogon beeinflussen.

#### Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Somatrogon mit Stand Februar 2022 ist eine Behandlung mit Somatrogon im Fall einer Hypersensitivität gegenüber Somatrogon oder Bestandteilen davon nicht angezeigt. Ferner sollte von einer Behandlung mit Somatrogon bei Patienten mit akuten schweren Krankheiten (wie z. B. einer Herz-OP, Abdominal-OP oder Lungenversagen) sowie bei Tumoren in Behandlung abgesehen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass der

Anteil der Patienten mit diesen Kontraindikationen in der diesem Dossier zugrundeliegenden pädiatrischen Zielpopulation recht gering ist und sich nicht merklich auswirkt.

### *Patientenpräferenz*

Die derzeitige Therapie bei Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden GH-Sekretion besteht aus täglich zu injizierendem Somatotropin. In Zukunft wird es neben Somatotropin und Lonapegsomatropin auch weitere LAGH im pädiatrischen Bereich geben. Bedingt durch die Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine deutliche Präferenz zur selteneren Applikation der Spritzen und der damit einhergehenden geringeren Invasivität bei der Behandlung von Wachstumsstörungen festzuhalten (7, 8). Die Entwicklung von lang wirksamen, lediglich wöchentlich zu injizierenden GH dienen diesem Ziel. Zudem kann das patientenfreundlichere und ausdrücklich von Patientenseite erwünschte Therapieregime mit einer höheren Adhärenz und somit letztlich mit einem besseren klinischen Ergebnis verbunden sein.

### *Adhärenz*

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, geht eine geringere Adhärenz der täglichen Injektionen mit GH mit einer geringeren klinischen Wirksamkeit einher (9, 10). Bedenken gegenüber des täglichen Therapieregimes und der damit verbundenen Adhärenz vor allem in Bezug auf die Langfristigkeit der Therapie werden unter anderem von Klinikern geäußert (11). So ist es auch nicht verwunderlich, dass eine Studie davon berichtet, dass die Therapie bei 52 % der Kinder mit GHD früher als empfohlen abgebrochen wurde (12). Die Gründe für die geringe Adhärenz gegenüber der täglichen Injektion sind vielfältig und reichen von Verleugnen der Erkrankung, Gruppenzwang, einem Widerwillen medizinischen Rat einzuholen bis hin zu Therapiemüdigkeit, Vergesslichkeit, mit Injektion assoziierter Schmerz sowie Bedenken gegenüber der Langfristigkeit der Therapie (13, 14).

Wie oben bereits beschrieben, ist aufgrund der höheren Patientenpräferenz gegenüber lang wirksamen Präparaten mit geringerer Injektionsfrequenz von einer Steigerung der Adhärenz auszugehen (7, 8).

### *Marktanteile*

Neben Somatotropin wurde bereits Lonapegsomatropin als weiteres lang wirksames Präparat zur Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden GH-Sekretion auf dem deutschen Markt zugelassen. Wie sich die Marktanteile in Zukunft gestalten, kann nicht seriös geschätzt werden.

### *Therapieabbrüche*

In der klinischen Praxis sind Therapieabbrüche nie auszuschließen. In der zugrundeliegenden Phase 3 Studie CP-4-006 gab es lediglich einen Studienabbruch. Wie im Absatz der Patientenpräferenz beschrieben, wird generell durch die Langzeitwirksamkeit von Somatotropin

und der damit verbundenen selteneren Applikation gegenüber derzeit verfügbaren Alternativen eine Erhöhung der Adhärenz erwartet.

#### *Ambulante vs. stationäre Versorgung*

Es ist davon auszugehen, dass Somatrogon fast ausschließlich ambulant injiziert wird.

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

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der damit verbundenen Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Die Angaben zu den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2 sowie 3.3.4 wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Fachinformation wurde dem Fachinformationsservice entnommen.

Die Kosten für Abschnitt 3.3.3 wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

Die Angaben des Abschnitts 3.3.5 ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den vorhergehenden Abschnitten.

Dem Abschnitt 3.3.6 liegen Informationen der Fachinformation sowie zuvor identifizierter Leitlinien zugrunde. Zudem wurde eine orientierende Recherche zur Behandlungssituation von Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden GH-Sekretion durchgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Somatrogon: Stand der Information: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 17.03.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023661>.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Körpermaße der Bevölkerung: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2018 [Abgerufen am: 25.06.2021]. Abrufbar unter: URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_orientation?p\\_uid=gast&p\\_aid=76685446&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=223&p\\_ansnr=35489174&p\\_version=2&D.000=3&D.002=2&D.003=1&D.100=1](https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=76685446&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=35489174&p_version=2&D.000=3&D.002=2&D.003=1&D.100=1).
3. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81(5):721–6.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1; 2022 [Abgerufen am: 28.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung; 2021 [Abgerufen am: 16.02.2022]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO\\_2021-11-04\\_iK-2021-12-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf).
6. Pfizer Europe MA EEIG. Jahrestherapiekosten Somatrogon; 2022 [Data on file].
7. Tanaka T, Sato T, Yuasa Mhwm A, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. Pediatrics International 2021; 2021(63):1185–91.
8. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen

and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence* 2020; 14:781–93.

9. 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.

10. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLoS One* 2018; 13(10):e0206009.

11. Marini MG, Chesi P, Mazzanti L, Guazzarotti L, Toni TD, Salerno MC et al. Stories of experiences of care for growth hormone deficiency: the CRESCERE project. *Future Sci OA* 2016; 2(1):FSO82.

12. 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.

13. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(4):189–96.

14. Mohseni S, Heydari Z, Qorbani M, Radfar M. Adherence to growth hormone therapy in children and its potential barriers. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2018; 31(1):13–20.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die Behandlung sollte von Ärzten mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung im Bereich der Diagnose und Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden. Der Patient und die Betreuungsperson sollten geschult werden, um sicherzustellen, dass die Anwendungsweise verstanden wird und um die Selbst-Anwendung zu unterstützen. Eine besondere Infrastruktur ist nicht notwendig.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### *Dosierung*

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

Mit jedem Fertipgen 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.

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 6-12 Monatsintervallen angestrebt werden und kann durch eine Bewertung der wachstumsrelevanten, biochemischen Parameter (IGF-1, Hormone, Glucosespiegel) 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*

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**

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 Glucocorticoid-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

bekanntem Hypoadrenalismus auf die Notwendigkeit einer Erhöhung der Glucocorticoiddosis 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.

### ***Glucosestoffwechsel***

Die Behandlung mit Wachstumshormonpräparaten kann die Insulinsensitivität herabsetzen und Hyperglykämie induzieren. Bei Patienten mit Glucoseintoleranz 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***

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***

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.

#### ***Glucocorticoide***

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glucocorticoiden kann die wachstumsfördernde Wirkung von Somatrogen hemmen. Bei Patienten mit einem adrenocorticotropem Hormon (ACTH)-Mangel sollte die Glucocorticoid-Substitutionstherapie sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu vermeiden. Bei Patienten unter Behandlung mit Glucocorticoiden sollte daher das Wachstum sorgfältig überwacht werden, um so den möglichen Einfluss der Glucocorticoidtherapie 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 Glucocorticoid-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 Östrogen therapie***

Bei Patientinnen unter oraler Östrogen therapie 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 GHR-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 e, Corticosteroid e, 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 Ngenla 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***

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**

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

### **Überdosierung**

Studien zu Einzeldosen von Somatrogen 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 Somatrogen sollte mit allgemein unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

*Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)*

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU *Risk Management Plan* (RMP; Version 0.5) entnommen (1).

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Gutartige und bösartige Neubildungen (Erstmalig neu auftretende Neoplasie, zweite Neoplasie bei überstandener Krebserkrankung im Kindesalter, Rezidiv oder Progression eines bereits bestehenden Tumors)
	Diabetes mellitus Typ 2
	Medikationsfehler (die zu einer Unter- oder Überdosierung der langwirksamen Formulierung führen)
	Immunogenität, insbesondere im Hinblick auf die langfristigen klinischen Auswirkungen fehlender Wirksamkeit und Einfluss auf Sicherheit (besonders bezüglich schwerer Reaktionen an der Injektionsstelle)
<b>Fehlende Informationen</b>	Keine

Tabelle 3-17: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
<b>Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind</b>				
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen</b>				
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (gemäß der zuständigen Behörde)</b>				
geplante aktive Beobachtungsstudie zur Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung der Inzidenzraten von Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gutartige und bösartige Neubildungen (Erstmalig neu</li> </ul>	Vorlage der Studienzwischen-ergebnisse alle 2 Jahre, sowie	Vorlage des Studienabschlussberichts 10 Jahre nach der

<p>der realen Langzeitsicherheit von Somatrogen bei pädiatrischen Patienten in Europa</p>	<p>klinischer Endpunkte bezüglich Immunogenität und Medikationsfehler bei pädiatrischen Patienten, die im Rahmen klinischer Praxis mit Somatrogen oder 1-mal täglich mit Somatropin behandelt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluierung der Langzeitwirksamkeit anhand der Messung von IGF-1 Leveln, sowie die Körpergröße der pädiatrischen Patienten, die im Rahmen klinischer Praxis mit Somatrogen oder 1-mal täglich mit Somatropin behandelt werden</li> <li>• Berechnung der Hazard Ratios für Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2 und klinischen Endpunkte bezüglich Immunogenität, zwischen pädiatrischen Patienten, die mit Somatrogen behandelt werden gegenüber jenen, die 1-mal täglich mit Somatropin behandelt werden.</li> </ul>	<p>auftretende Neoplasie, zweite Neoplasie bei überstandener Krebserkrankung im Kindesalter, Rezidiv oder Progression eines bereits bestehenden Tumors)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>• Immunogenität, insbesondere im Hinblick auf die langfristigen klinischen Auswirkungen fehlender Wirksamkeit und Einfluss auf Sicherheit (besonders bezüglich schwerer Reaktionen an der Injektionsstelle)</li> <li>• Medikationsfehler (die zu einer Unter- oder Überdosierung der langwirksamen Formulierung führen)</li> </ul>	<p>Erstellung des Studienabschlussberichts</p>	<p>Zulassung von Somatrogen geplant</p>
---	--	--	--	---

Es sind keine Wirksamkeitsstudien nach Zulassung (*Post-Authorisation Efficacy Study*, PAES) von Somatrogen an pädiatrischen Patienten mit GHD geplant.

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine	Keine	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		

<p>Gutartige und bösartige Neubildungen (Erstmalig neu auftretende Neoplasie, zweite Neoplasie bei überstandener Krebserkrankung im Kindesalter, Rezidiv oder Progression eines bereits bestehenden Tumors)</p>	<p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>          Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) und 4.4. (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).          Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>          Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen</b>          Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>          Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie (<i>Post-Authorisation Safety Study</i>, PASS) ist geplant, um die Langzeitsicherheit von Somatrogon und das Risiko für Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2, sowie Medikationsfehlern und der Immunogenität bei pädiatrischen Patienten zu überwachen.</p>
<p>Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>          Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)          Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>          Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen</b>          Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>          Nicht-interventionelle PASS ist geplant, um die Langzeitsicherheit von Somatrogon und das Risiko für Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2, sowie Medikationsfehlern und der Immunogenität bei pädiatrischen Patienten zu überwachen.</p>
<p>Medikationsfehler (die zu einer Unter- oder Überdosierung der langwirksamen Formulierung führen)</p>	<p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>          Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Packungsbeilage Abschnitt 3, Etikettierung Abschnitt 5 (Umkarton) und Abschnitt 2 (Fertigpen) und Gebrauchsanweisung.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>          Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen</b>          Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>          Nicht-interventioneller PASS ist geplant, um die Langzeitsicherheit von Somatrogon und das Risiko für Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2, sowie Medikationsfehlern und der Immunogenität bei pädiatrischen Patienten zu überwachen.</p>
<p>Immunogenität, insbesondere im Hinblick auf die langfristigen klinischen Auswirkungen fehlender Wirksamkeit und Einfluss auf Sicherheit (besonders</p>	<p><b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>          Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen</b>          Keine</p>

bezüglich schwerer Reaktionen an der Injektionsstelle)	<b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Keine	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Nicht-interventioneller PASS ist geplant, um die Langzeitsicherheit von Somatrogon und das Risiko für Neoplasien, Diabetes mellitus Typ 2, sowie Medikationsfehlern und der Immunogenität bei pädiatrischen Patienten zu überwachen.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Keine	Keine	Keine
PASS: <i>Post-Authorisation Safety Study</i>		

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR-*Product Information*), der Fachinformation und dem aktuellen RMP von Somatrogen entnommen (1, 2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Somatrogen Risk Management Plan: RMP Version number: 0.5; 2021 [Data on file].
2. 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>.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte /	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um
-----	-------------------------------------	---	---

		<b>soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)</b>	<b>eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)</b>
1	Quantitative Bestimmung von Kortisol im Serum	Patienten <u>sollten</u> auf verringerte Kortisolwerte im Serum und Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus auf die Notwendigkeit einer Erhöhung der Glukokortikoiddosis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 – Hypoadrenalismus, S. 2)	nein
2	Quantitative Bestimmung von Glukose im Blut	Die Behandlung mit Wachstumshormonpräparaten kann die Insulinsensitivität herabsetzen und Hyperglykämie induzieren. Bei Patienten mit Glukoseintoleranz oder anderen Risikofaktoren für Diabetes <u>sollte</u> während der Behandlung mit Somatrogen eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden. (siehe Abschnitt 4.4 – Glukosestoffwechsel, S. 2)	nein
3	Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung	Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder Wachstumshormonmangel als Folge einer intrakraniellen Läsion <u>sollten</u> routinemäßig auf ein Fortschreiten oder Wiederauftreten des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses untersucht werden. (siehe Abschnitt 4.4 – Neoplasie, S. 2)	nein
4	Funduskopie	Bei der Einleitung der Behandlung und falls klinisch erforderlich, <u>sollte</u> eine Funduskopie durchgeführt werden. (siehe Abschnitt 4.4 – benigne intrakranielle Hypertonie, S. 2)	nein
5	Neurologische und ggf. augenärztliche Untersuchung	Falls die Behandlung mit Somatrogen wieder aufgenommen wird, <u>ist</u> eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer intrakraniellen Hypertonie <u>erforderlich</u> (siehe Abschnitt 4.4 – benigne intrakranielle Hypertonie, S. 2)	nein
6	Behandlung und/ oder Verlaufsbeurteilung der Schilddrüsenerkrankung	Das Wachstumshormon erhöht die Umwandlung von T4 zu T3 außerhalb der Schilddrüse und <u>kann</u> dadurch eine beginnende Hypothyreose aufdecken. Patienten mit bestehender Hypothyreose <u>sollten</u> je nach Indikation basierend auf der klinischen Bewertung vor Beginn der Behandlung mit Somatrogen entsprechend behandelt werden (Abschnitt 4.4 – Schilddrüsenfunktion, S. 2)	nein

7	Überwachung der Schilddrüsenfunktion	Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Wachstumshormonbehandlung interferiert, <u>sollte</u> die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden. (siehe Abschnitt 4.4 – Schilddrüsenfunktion, S. 2)	nein
8	Untersuchung der Wirbelsäule zum Ausschluss einer Skoliose bzw. Verlaufsbeurteilung einer bestehenden Skoliose	Da Somatrogon die Wachstumsrate erhöht, <u>sollten</u> Patienten während der Behandlung auf Anzeichen der Entwicklung oder des Fortschreitens einer Skoliose überwacht werden. (Abschnitt 4.4 – Skoliose, S. 2)	nein
Quelle: (1)			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Fachinformation: Februar 2022

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,*

*Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. 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>.