Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somatrogon (Ngenla®)

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

Modul 4 A

Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **11**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 12
4.2 Methodik 21
4.2.1 Fragestellung 21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 24
4.2.3 Informationsbeschaffung 26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 33
4.2.5.3 Meta-Analysen 45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 71
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 71
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 12 Monaten – RCT 75

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten – RCT ... 83
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY – RCT ... 91
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit (UE) – RCT ... 106
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 124
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 135
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 135
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 135
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 136
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 136
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 137
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 137
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 139
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 140
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 140
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 140
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 140
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 141
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 142
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 143
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 143
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 143
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 143
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 144
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 144
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 144
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 145
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 145
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 146
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 146
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 147
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 154
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 155
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 155
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 155
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 155
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 155
4.6 Referenzliste ... 157
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 162

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 166
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 168
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 170
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 179
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 194
Anhang 4-G : Zusatzanalysen 209

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ... 23
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 24
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika ... 33
Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 35
Tabelle 4-5: Originale Definition der spezifischen UE ... 42
Tabelle 4-6: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ... 43
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CP-4-006 [C0311009], Safety Analyseset) ... 63
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-17: Operationalisierung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten ... 75
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
Tabelle 4-19: Beobachtete Mittelwerte der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) ... 78
Tabelle 4-20: Anteil auswertbarer Patienten für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr ... 79
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität: MMRM Sensitivitätsanalyse zur annualisierten Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten 83

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-25: Beobachtete Werte der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) 86

Tabelle 4-26: Anteil auswertbarer Patienten für den Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) 87

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: MMRM Sensitivitätsanalyse zu Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-29: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des QoLISSY 91

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des QoLISSY - PRO Analysis-Set 93

Tabelle 4-32: Absolute (beobachtete) Werte und die Änderung gegenüber *Baseline* zu Monat 12 95

Tabelle 4-33: Ergebnisse der maßgeblichen Analyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ANCOVA 102

Tabelle 4-36: Operationalisierung von UE – RCT 106

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-38: Ergebnisse UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-39: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrads (mindestens ≥ 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten) nach SOC- und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige leichte bis moderate UE (mindestens ≥ 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwere UE (Inzidenz ≥ 5 %) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-42: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff . 118
Tabelle 4-43: Subgruppenmerkmale 125
Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CP-4-006 (C0311009) .. 126
Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CP-4-006 (C0311009) 128
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 137
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 137
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 138
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 138
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 139
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 141
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 141
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 142
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 142
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 144
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 145
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 155
Tabelle 4-58: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CP-4-006 (C0311009) ... 180
Tabelle 4-59:(Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CP-4-006 (C0311009) 195

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität 13
Abbildung 4-2: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 14
Abbildung 4-3: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit 14
Abbildung 4-4: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf Systemorganklasse (SOC)/ Preferred Term (PT) Ebene 15
Abbildung 4-5. Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 16
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Abbildung 4-7. Verlaufskurven der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) 82
Abbildung 4-8. Verlauf der Veränderung des standardisierten Körpergewichts (berechnet in SDS) 90
Abbildung 4-9. Verlaufskurven des QoLISSY Gesamt 103
Abbildung 4-10. Verlaufskurve des QoLISSY, physische Dimension 104
Abbildung 4-11. Verlaufskurve des QoLISSY, soziale Dimension 104
Abbildung 4-12. Verlaufskurve des QoLISSY, emotionale Dimension 105
Abbildung 4-13: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität 148
Abbildung 4-14: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 148
Abbildung 4-15: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit 148
Abbildung 4-16: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf SOC/ PT Ebene 149
Abbildung 4-17. Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 150
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der Studie CP-4-006 (C0311009) 193

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Anti-drug Antikörper
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*)
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
CDC	*Center for Disease Control and Prevention*
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
cm	Zentimeter (*Centimeter*)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	Excerpta Medica database
etc.	Et cetera
EU-CTR	Europäische Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FCS	*Fully Conditional Specification*
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice*)
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GH	Wachstumshormon (*Growth Hormone*)
GHD	Wachstumshormonmangel (*Growth Hormone Deficiency*)
GLM	Generalisiertes lineares Modell
hGH	Humanes Wachstumshormon (*Human Growth Hormone*)

HLGT	Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Term*) nach MedDRA
HLT	Begriffe hoher Ebene (*High Level Term*) nach MedDRA
HV	Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity*)
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Plattform*
IGF-1	*Insulin-Like-Growth-Factor-1*
IRT	Interaktives Web Response Technologiesystem
ITT	*Intention To Treat*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LHCF	Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße (*Last Height Carried Forward*)
LLT	Begriffe niedrigster Ebene (*Lowest Level Term*) nach MedDRA
LOCF	Fortschreiben des letzten beobachteten Werts (*Last Observation Carried Forward*)
LS	*Least Squares*
LSM	*Least Square Mean*
LT-OLE	Open-label Verlängerungsstudie (*Long-term Open-label Extension*)
m	Meter
MAR	*Missing At Random*
max	Maximum
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mg	Milligramm
Min	Minimum
Ml	Milliliter
MI-Methode	Multiple Imputation
MMRM	*Mixed Effect Model Repeated Measures*
MNAR	*Missing Not At Random*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert

NB	Nicht berechenbar
NCT	*National Clinical Trial*
ng	Nanogramm
NRI	Non-Responder Imputation
OR	Odds Ratio
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QoL	Lebensqualität (*Quality Of Life*)
QoLISSY	*Quality of Life in Short Stature Youth*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
R-hGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon (*Recombinant Human Growth Hormone*)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyse-Plan
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SDS	Z-Score (*Standard Deviation Score*)
SE	Standardfehler
SGA	*Small For Gestational Age*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (*Standardised MedDRA Query*)
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
v.a.	vor allem
v.s.	versus
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Somatrogon (Ngenla®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung gemäß der Anerkennung der Orphan Designation in der Europäischen Union vom 24.01.2013 (EU/3/12/1087) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (1). Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 14.2.2022 bestätigt (2).

Das Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somatrogon gegenüber der Vergleichstherapie Genotropin® (stellvertretend für alle Somatropin-haltigen Medikamente) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Somatrogon wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) und EMBASE (Excerpta Medica database) durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (Europäische Union-Clinical Trials Register) (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), und dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]) (International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] Search Portal; https://trialsearch.who.int/). Darüber hinaus erfolgte eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Somatrogon in den Datenbanken der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency [EMA]) (https://clincialdata.ema.europa.eu) und auf der Internetseite des Arzneitmittel-Informationssystems (AMIce, https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml). Des Weiteren wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (www.g-ba.de) durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst und begründet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den Endpunkten Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) nach 12 Monaten, Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY sowie Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

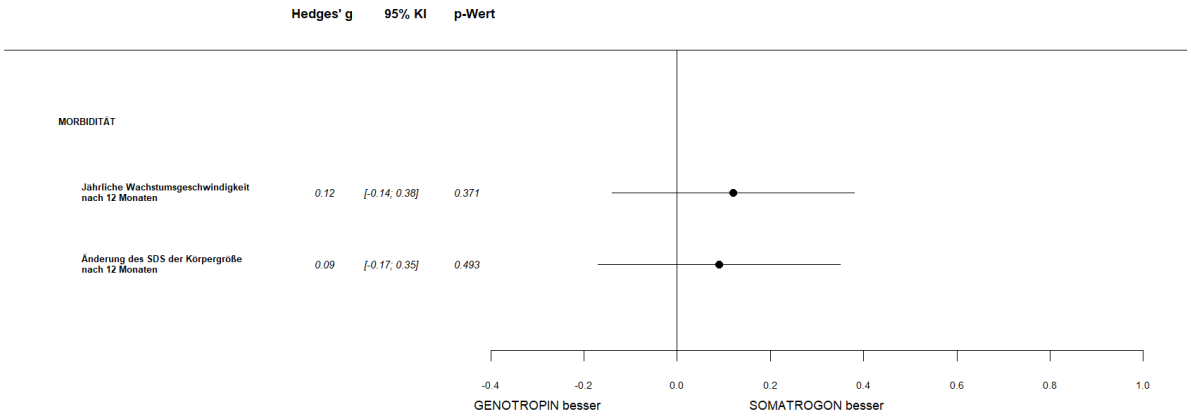


Abbildung 4-1: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität

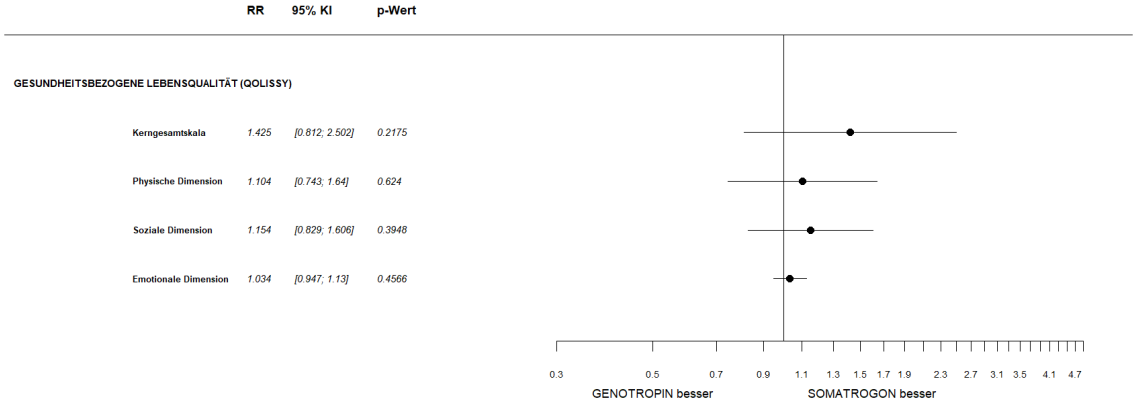


Abbildung 4-2: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

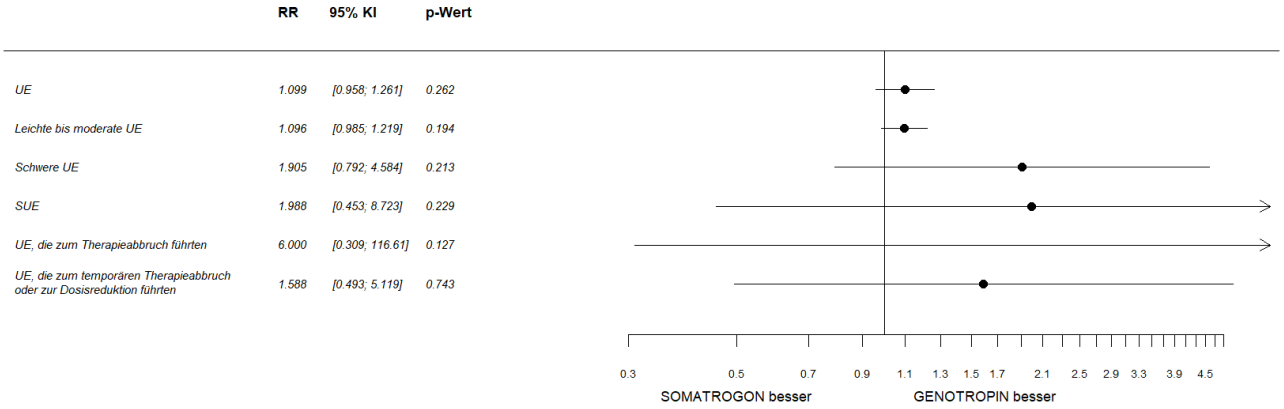


Abbildung 4-3: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit

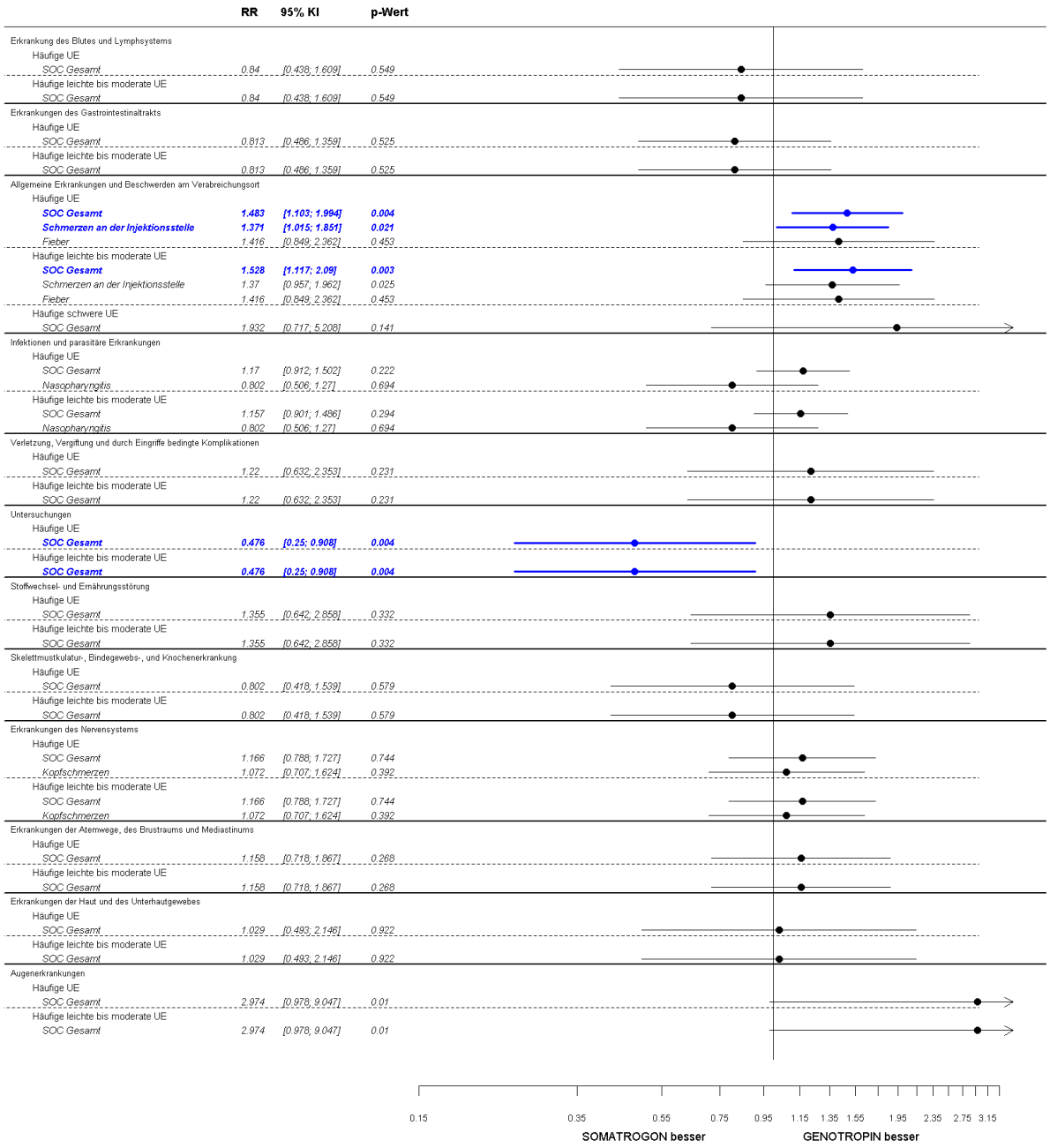


Abbildung 4-4: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf Systemorganklasse (SOC)/ Preferred Term (PT) Ebene

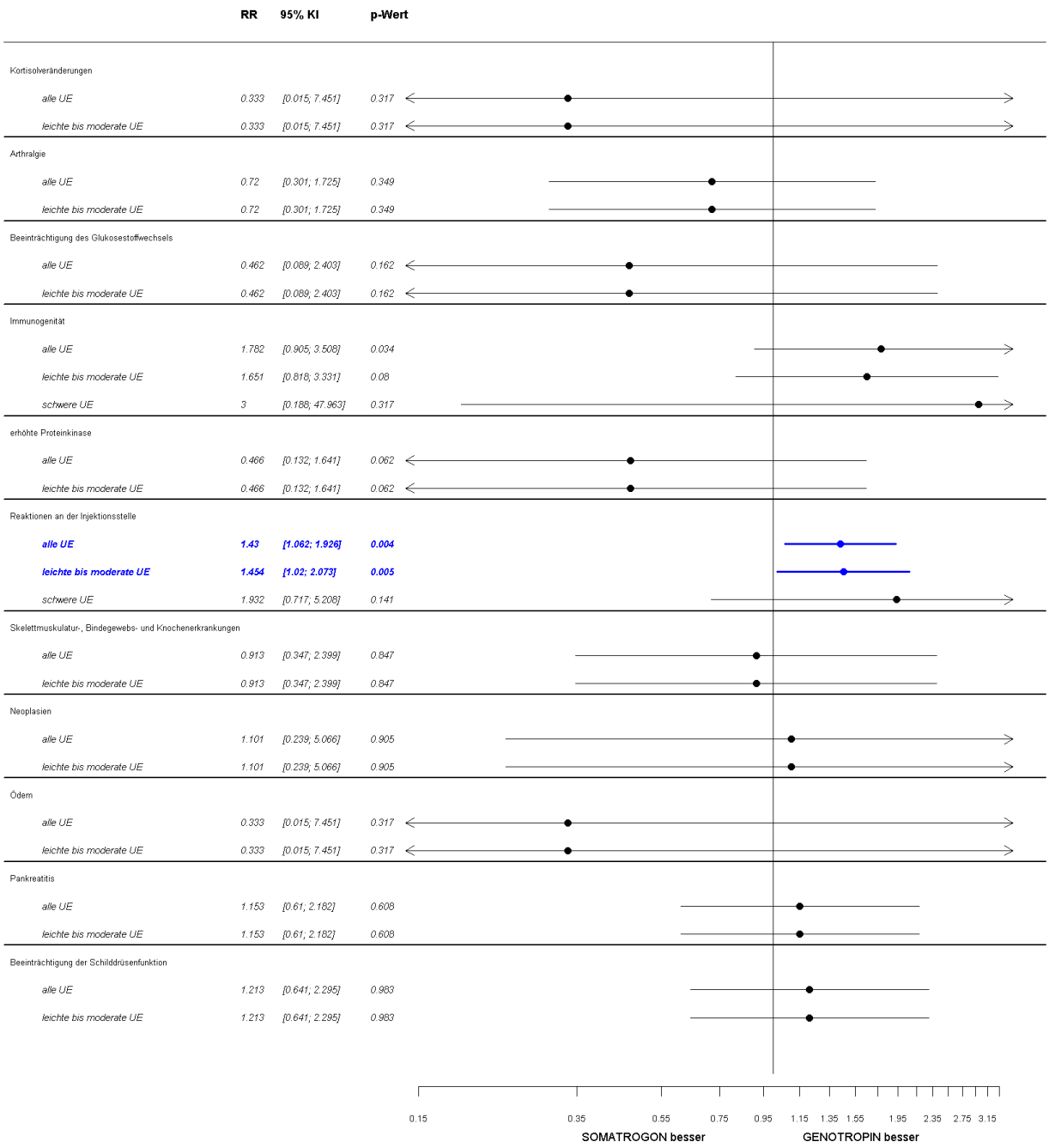


Abbildung 4-5. Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Morbidität

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

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, zeigt Somatrogon in der Wachstumsgeschwindigkeit einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil gegenüber Genotropin®[1]. Auch für die Veränderung des SDS der Körpergröße wird ein numerischer Vorteil beobachtet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dabei jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Ebenfalls numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile von Somatrogon zeigen sich in der Analyse der Häufigkeiten einer relevanten Verbesserung in der Lebensqualität nach 12 Monaten: 17 von 49 Patienten (34,7 %) erfuhren unter Somatrogon eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Kerngesamtskala gegenüber 14 von 59 Patienten (23,7 %) unter Genotropin. Auch in den 3 Sub-Skalen „Physische Dimension“, „Soziale Dimension“ und „Emotionale Dimension“ ist jeweils ein numerischer Vorteil von Somatrogon sichtbar.

Kleinwuchs und die damit verbundenen psychosozialen Probleme können zu Einschränkungen in der Lebensqualität führen. Dementsprechend spiegeln sich die Verbesserungen in der Wachstumsgeschwindigkeit und in der Veränderung der Körpergröße in beiden Gruppen grundsätzlich in der positiven Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In

[1] Im Folgenden wird auf das Führen des ®-Zeichens von Genotropin® aus Gründen der Lesbarkeit verzichtet.

beiden Behandlungsarmen zeigt sich insgesamt eine Verbesserung, wobei sie unter Somatrogon durchgehend stärker ausgeprägt ist als unter Genotropin.

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

Verträglichkeit

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

Die meisten der im Studienverlauf beobachteten UE waren leicht bis moderat. In der Gesamtrate leichter bis moderater UE lag der Anteil an Patienten im Somatrogon-Arm bei 87,2 % und im Genotropin-Arm bei 82,6 %. Darüber hinaus traten insgesamt nur wenige schwere UE und SUE auf. Der Anteil an Patienten mit schweren UE bzw. SUE lag im Somatrogon-Arm bei 8,3 % bzw. 2,8 %. Im Genotropin-Arm lag der Anteil bei 5,2 % bzw. 1,7 %. Nur bei wenigen Patienten führten UE zu Therapieabbruch oder temporärem Therapieabbruch und Dosisreduktion. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auf SOC- und PT-Ebene waren die UE jeglichen Schweregrads zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls größtenteils vergleichbar. Lediglich in 3 von 12 SOC bestand ein statistisch signifikanter Unterschied. In der SOC Untersuchungen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Somatrogon festgestellt. So lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 7,3 % und im Genotropin-Arm bei 19,1 %, wobei der PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ hierauf den deutlichsten Einfluss hat (Somatrogon: 1,8 %, Genotropin: 7,0 %). In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 49,5 % und im Genotropin-Arm bei 33,0 %. Im dazugehörigen PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 39,4 % und im Genotropin-Arm bei 25,2 %. Dabei handelte es sich jedoch überwiegend um leichte bis moderate sowie kurzzeitige Ereignisse, die sich darüber hinaus nicht in der Lebensqualität anhand des QoLISSY widerspiegeln. Bei schweren UE oder bei anderen PT in dieser SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinzu kommt, dass sich die Erhebungsweisen der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zwischen den Behandlungsarmen unterschieden. Während im Somatrogon-Arm eine Dokumentation über das Patiententagebuch nach jeder Injektion vorgesehen war, war die wöchentliche Dokumentation im Genotropin-Arm nicht zeitlich an die Verabreichung der Injektionen gebunden. Die Vergleichbarkeit der auf diese Weise erhobenen Werte zu Reaktionen auf die Injektion ist dadurch eingeschränkt. Bei keinem Patienten haben Schmerzen an der Injektionsstelle zu einem Studienabbruch geführt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Genotropin gegenüber Somatrogon bei der Immunogenität mit einem Anteil von

18,3 % im Somatrogon-Arm und 7,8 % im Genotropin-Arm (das KI des maßgeblichen Effektmaßes umschließt jedoch die 1). Ereignisse in diesem UE von besonderem Interesse waren generell nur von kurzer Dauer (≤ 4 Tage). Zugleich wurden die meisten der Ereignisse vonseiten des Prüfarztes als unabhängig zur Studienmedikation eingestuft, außer 2 Ereignisse von Augenlidödemen, die bei einem Patienten auftraten. Bei den Reaktionen an der Injektionsstelle für die UE jeglichen Schweregrads lag der Anteil im Somatrogon-Arm mit 43,1 % signifikant höher als im Genotropin-Arm mit 25,2 %. Das gleiche Ergebnis wurde auch bei den leichten bis moderaten UE mit einem Anteil von 42,2 % im Somatrogon-Arm und 24,3 % im Genotropin-Arm festgestellt. Analog zu den Ereignissen des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“, welcher auch Bestandteil des hier genannten UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ist, sei hierbei einschränkend darauf verwiesen, dass es sich überwiegend um kurzzeitige Ereignisse handelt und die Vergleichbarkeit der Häufigkeiten von Injektionsschmerzen zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Dokumentationsweise eingeschränkt ist.

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

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

Subgruppenanalysen

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die Behandlungseffekte von Somatrogon gegenüber Genotropin zwischen einzelnen Subgruppen unterscheiden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf einem Vergleich von Somatrogon mit Genotropin basierend auf der Phase III Zulassungsstudie CP-4-006 (C0311009).

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

Aufgrund der Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet ist hierbei eine deutliche Präferenz zur selteneren Applikation der Spritzen und der damit einhergehenden deutlich geringeren Invasivität bei der Behandlung von Wachstumsstörungen hervorzuheben (3, 4).

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

In der Gesamtabwägung zeigt sich für Somatrogon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon eine mit Genotropin vergleichbare gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei gleichzeitig deutlich reduzierter Applikations-Invasivität sowie den damit verbundenen reduzierten Einschränkungen im Alltag. Diese Ergebnisse werden auch unterstrichen von einer Phase 3 Cross-Over Studie zur Untersuchung der Patientenbelastung durch eine wöchentliche Behandlung mit Somatrogon im Vergleich zu einer täglichen Genotropin-Behandlung. Hier zeigt sich eine eindeutige Präferenz der Patienten für die Somatrogon-Applikation, wobei sich die überwiegende Mehrheit der dort untersuchten Patienten (74 von 84, 88,1 %) für eine wöchentliche Behandlung von Somatrogon gegenüber einer täglichen Genotropin-Gabe entscheiden würde.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei Somatrogon handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung der Orphan Designation in der Europäischen Union vom 24.01.2013 (EU/3/12/1087) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (1).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Somatrogon gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 14.2.2022 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Somatrogon im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CP-4-006 (C0311009) (5, 6). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte offene Phase-III-Studie, bei der pädiatrische Patienten bei Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion entweder mit Somatrogon (Interventionsarm) oder mit Genotropin (Kontrollarm) behandelt wurden.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die

Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon durch Somatrogon im Vergleich zu Genotropin.

Patientenpopulation

Somatrogon ist indiziert bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Somatrogon in Form einer 1-mal wöchentlichen Injektion morgens in der Dosierung 0,66 mg/kg entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Bei Somatrogon handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (1), bei der keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Da der medizinische Zusatznutzen von Somatrogon bereits durch die Zulassung als belegt gilt und das Ausmaß des Zusatznutzens einzig auf Basis der Zulassungsstudie bestimmt wird, stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die Vergleichstherapie dar. Dabei handelt es sich um die einmal tägliche Injektion von Genotropin (Wirkstoff: Somatropin) in der Dosierung von 0,034 mg/kg entsprechend der Fachinformation.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-1)

Tabelle 4-1: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Morbidität	• Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) • Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in Standard Deviation Score [SDS])
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)

Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• Leichte bis moderate UE
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige leichte bis moderate UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• schwere UE
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• schwerwiegende UE (SUE)
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• UE, die zum Therapieabbruch führten
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Darstellung nach SOC und PT
	• Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (leicht bis moderat, schwer, schwerwiegend):
	  ○ Reaktionen an der Injektionsstelle
	  ○ Immunogenität
	  ○ Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels
	  ○ Neoplasien
	  ○ Pankreatitis
	  ○ Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion
	  ○ Intrakranielle Blutung und intrakranielles Aneurysma
	  ○ Intrakranielle Hypertonie
	  ○ Kortisolveränderungen
	  ○ Epiphysenerkrankungen
	  ○ Andere nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse, die während der Sicherheitsprüfung identifiziert wurden:
	  ▪ Arthralgie

Nutzendimension	Endpunkte
	▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität) ▪ Erhöhte Proteinkinase (speziell: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht) ▪ Ödem
HLGT: Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Term*) nach MedDRA, HLT: Begriffe hoher Ebene (*High Level Term*) nach MedDRA, LLT: Begriff niedrigster Ebene (*Lowest Level Term*) nach MedDRA, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage *(Standardised MedDRA-Query)*, SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class)* nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studientyp

Es werden RCT eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon	Patienten > 18 Jahren oder andere, nicht dem relevanten Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulationen	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Somatrogon (MOD-4023, MOD4023) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Somatrogon gemäß Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie Genotropin war (7).
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA, Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer unter Behandlung	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.1.3 operationalisiert. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Abs.: Absatz, Gem.: gemäß, RCT: Randomized Controlled Trial, SGB: Sozialgesetzbeuch, VerfO: Verfahrensordnung, z. B.: zum Beispiel				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Somatrogon im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Somatrogon im Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon, erfolgte am 04.01.2022 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Excerpta Medica database (EMBASE)

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (8) empfohlene Wong-Filter verwendet (9). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 04.01.2022 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der WHO (https://trialsearch.who.int/)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 04.01.2022 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Somatrogon:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Somatrogon, Handelsname Ngenla® sowie der Synonyme MOD-4023 oder MOD4023 durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.01.2022). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Anhang 4-D. Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Somatrogon gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Gegenstand der Bewertung ist die Studie CP-4-006 (C0311009).

Patientencharakteristika

Anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patienten in den Studien beschrieben (Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Spanne)
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Ethnie/ Abstammung	n (%)

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
	Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Amerikanischer Ureinwohner/ Alaska Pazifische Inselbewohner Andere Unbekannt Mehrere Abstammungen Nicht verzeichnet
Ethnizität	n (%) Hispanisch oder Latino Nicht hispanisch oder Latino
Körpergröße (cm)	MW (SD) Median (Spannweite)
Körpergewicht (kg)	MW (SD) Median (Spannweite)
BMI (kg/m^2)	MW (SD) Median (Spannweite)
Region	n (%) Region 1 (Westeuropa, Israel, Griechenland, Australien, Neuseeland, Kanada, USA) Region 2 (Zentral- und Osteuropa, Türkei, Lateinamerika, Asien (außer Indien und Vietnam)) Region 3 (Indien und Vietnam)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest in Gruppen	n (%) ≤ 3 ng/ml > 3 ng/ml bis ≤ 7 ng/ml > 7 ng/ml bis ≤ 10 ng/ml
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (ng/ml)	MW (SD) Median (Spannweite)
Körpergröße des Vaters (cm)	MW (SD) Median (Spannweite)
Körpergröße der Mutter (cm)	MW (SD) Median (Spannweite)
Ziel-Größe, männlich (cm)	MW (SD) Median (Spannweite)
Ziel-Größe, weiblich (cm)	MW (SD) Median (Spannweite)
Knochenalter	MW (SD) Median (Spannweite)
Knochenreifung*	MW (SD)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	Median (Spannweite)
Körpergröße (SDS)	MW (SD) Median (Spannweite)

* Die Knochenreifung ist definiert als das Knochenalter geteilt durch das chronologische Alter

BMI: Body-Mass-Index, cm: Zentimeter *(centimeter)*, dl: Deziliter, GH: Wachstumshormon *(growth hormone)*, kg: Kilogramm, ml: Milliliter, MW: Mittelwert, ng: Nanogramm, SD: Standardabweichung *(standard deviaton score)*, SDS: z-Score *(standard deviation score)*

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Morbidität	• Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) • Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des QoLISSY

Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• Leichte bis moderate UE
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige leichte bis moderate UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• schwere UE
	  ○ Gesamtrate
	  ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
	• schwerwiegende UE (SUE)
	  ○ Gesamtrate

Nutzendimension	Endpunkte
	○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Gesamtrate ○ Darstellung nach SOC und PT • UE, die zu zeitweisem Therapieabbruch oder einer Dosisreduktion führten ○ Gesamtrate • Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (leicht bis moderat, schwer, schwerwiegend): ○ Reaktionen an der Injektionsstelle ○ Immunogenität ○ Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels ○ Neoplasien ○ Pankreatitis ○ Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ○ Intrakranielle Blutung und intrakranielles Aneurysma ○ Intrakranielle Hypertonie ○ Kortisolveränderungen ○ Epiphysenerkrankungen ○ Andere nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse, die während der Sicherheitsprüfung identifiziert wurden: ▪ Arthralgie ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität) ▪ Erhöhte Proteinkinase (speziell: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht) ▪ Ödem
cm: Zentimeter *(centimeter)*, PT: Preferred Term nach MedDRA, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, SDS: z-Score *(Standard Deviation Score)*; SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class)* nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Morbidität

Wachstumsgeschwindigkeit

Operationalisierung

Die Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity* [HV], cm/ Jahr) nach 12 Monaten basierte auf der Differenz zwischen der Körpergröße nach 12 Monaten und der Körpergröße zu *Baseline*. Die Körpergröße (cm) wurde aus dem Mittelwert von 3 aufeinanderfolgenden Messungen bei Beginn (*Baseline*) und bei 3, 6, 9 und 12 Monaten berechnet. Die Messungen erfolgten durch geschultes Personal anhand eines kalibrierten Wand-Stadiometers.

Veränderung der standardisierten Körpergröße

Operationalisierung

Der z-Score (*Standard Deviation Score* [SDS]) der Köpergröße wird entsprechend der Alters- und Geschlechtsstandards gelistet im 2000 *Center for Disease Control and Prevention [CDC] Growth Chart* bestimmt (10).

Die Formel zur Berechnung der standardisierten Körpergröße lautet:

$$\text{Körpergröße SDS (z-Score)} = \frac{\frac{Height}{M}^{L} - 1}{S \times L},$$

mit L=Schiefe; M=Median; S=generalisierte Variationskoeffizienten.

Ein SDS-Wert von 0 bedeutet, dass der gemessene Wert dem Mittelwert der Referenzpopulation entspricht. Bei +1 bzw. -1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert. Größere Abweichungen vom SDS-Mittelwert 0 bedeuten eine noch größere Abweichung vom Normwert. Die Berechnung des SDS-Wertes beseitigt somit die durch das Alter bedingte Variabilität und die Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs können verglichen werden. Die Änderung des SDS der Körpergröße wurde bei Beginn, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten bestimmt.

Validität der Endpunkte *Wachstumsgeschwindigkeit* und *Veränderung der standardisierten Körpergröße*

Die Validität der beiden Endpunkte ist durch die objektive Erhebung der Körpergröße durch geschultes Personal mittels eines kalibrierten Wand-Stadiometers gewährleistet. Zusätzlich wurde bei jeder Visite die Körpergröße dreimal gemessen und daraus der Mittelwert ermittelt.

Patientenrelevanz der Endpunkte *Wachstumsgeschwindigkeit* und *Veränderung der standardisierten Körpergröße*

Der G-BA stellte in einem früheren Beschluss fest, dass anthropometrische Parameter, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden können (11).

Kinder mit einem Wachstumshormonmangel sind in der Regel kleinwüchsig. Der Kleinwuchs ist mit einer Vielzahl an verschiedenen Beeinträchtigungen assoziiert (12). Darunter fallen vor allem körperliche Aspekte des täglichen Lebens wie beispielsweise eine verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen Aktivitäten oder bei sportlichen Betätigungen, Schwierigkeiten, Gegenstände physisch zu erreichen, ein (zu) geringes Gewicht oder Einschränkungen, bestimmte Dinge aufgrund der geringen Größe nicht tun zu dürfen (z. B. Basketball mitzuspielen oder Achterbahnfahren in Freizeitparks) (13). Daneben wurden auch

Beeinträchtigungen des emotionalen und sozialen Wohlergehens aufgrund einer kleinen Statur berichtet (12–14).

Des Weiteren werden bei kleinwüchsigen Kindern im Vergleich mit normalwüchsigen Kindern häufiger Probleme wie chronischer psychosozialer Stress, Stigmatisierung, soziale Isolation, Mobbing sowie eine geringere soziale Kompetenz beschrieben, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieser Kinder auswirken können (15–17).

Die Wachstumsgeschwindigkeit ist ein Parameter, der den Patienten und Angehörigen bereits während der Behandlung verdeutlichen kann, dass die Therapie wirksam ist, selbst wenn zum Zeitpunkt der Messung die Körpergröße noch nicht im Normbereich liegt. Die Patientenrelevanz des Endpunktes Wachstumsgeschwindigkeit liegt auch in der Tatsache begründet, dass die Wachstumsgeschwindigkeit, unabhängig von der Körpergröße, eine wichtige Rolle bei der Diagnostik eines Kleinwuchses spielt (18, 19). Darüber hinaus hat die Wachstumgeschwindigkeit eine zentrale Rolle sowohl bei der Beurteilung des Therapieerfolgs als auch bei der Adaptation der GH-Dosis während der Therapie (20). Daneben besitzt auch die Veränderung der standardisierten Körpergröße Patientenrelevanz: diese wird in der Praxis neben der Wachstumsgeschwindigkeit zur Kontrolle einer Therapie mit Wachstumshormonen verwendet (21–23). Außerdem spielen beide Parameter bei der Diagnostik eines Wachstumshormonmangels eine wichtige Rolle (19, 24).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung

Die Bewertung der Auswirkungen von Kleinwuchs auf Kinder aus der Perspektive des Kindes und der Eltern erfolgte anhand der Lebensqualitätsskalen des QoLISSY.

Der QoLISSY Fragebogen ist ein validierter Fragebogen, der die Auswirkungen von Kleinwuchs auf Kinder aus der Perspektive des Kindes und der Eltern misst. Es gibt hierbei zwei Fragebogenversionen, einen zur Selbstbewertung durch die Kinder, sowie eine zweite Version, in der die Eltern jüngerer Kinder, die noch keine Selbstbewertung vornehmen können, die Fragen beantworten. Grundsätzlich sollte die Version zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen verwendet werden, wenn eine Selbstbewertung der Lebensqualität durch die Betroffenen möglich erscheint (25). In der vorliegenden Studie wird der Fragebogen bei Patienten > 7 Jahren von den Kindern selbst ausgefüllt, da in dieser Altersgruppe eine Selbstbewertung plausibel ist.

Das Hauptmodul besteht aus 22 Items, die sich 3 Dimensionen (physisch, sozial und emotional) zuordnen und zu einer Kerngesamtskala zusammenfassen lassen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität kleinwüchsiger Kinder abbildet.

Alle Items beziehen sich auf den Zeitraum der letzten Woche bis zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens und werden mittels einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet. Alle Ergebnisse

werden zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert auf der Skala einer höheren Lebensqualität entspricht (26, 27).

Der QoLISSY Fragebogen wurde zu *Baseline* und nach Monat 12 ausgefüllt. Eine Verbesserung zu Monat 12 ist gemäß IQWiG-Kriterien definiert als eine Zunahme um mindestens 15 Punkten im Vergleich zum Baselinewert (8).

Validität

Der QoLISSY Fragebogen wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie zur Erstellung von patientenberichteter Endpunkte (P*atient Reported Outcome* [PRO]) der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (US Food and Drug Administration, FDA) entworfen. Die zugrundeliegende Studie war eine Querschnittsstudie, mit dem Ziel, die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Erwachsenen mit diagnostiziertem Kleinwuchs zu erfassen. Der Fragebogen wird von Patienten zwischen 8 und 18 Jahren selbst ausgefüllt. Zudem gibt es eine Eltern-Version für Patienten zwischen 4 und 18 Jahren. Die oben genannte Abweichung, dass in der zugrunde liegenden Studie bereits Kinder ab 7 Jahren den Fragebogen selbst ausgefüllt haben, liegt darin begründet, dass im Rahmen der Studie Kindern in diesem Alter zugetraut wurde, eine valide Selbstbewertung abzugeben. Der QoLISSY besteht aus den Hauptdomänen Physis (6 Items), Sozialwesen (8 Items) und Emotionen (8 Items), die für den Gesamtscore gemittelt werden (22 Items). Diese Werte werden auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen.

Die psychometrischen Eigenschaften des QoLISSY-Fragebogens sowohl in der Originalstudie als auch in zahlreichen Folgestudien zeugen davon, dass der Fragebogen reliabel und valide ist und Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Laufe der Therapie adäquat abbilden kann (12, 26–35). Der QoLISSY-Fragebogen ist zudem validiert für Kinder, die bezogen auf das Reifealter zu klein und/ oder zu leicht sind (*small for gestational age*, SGA) oder bei Kindern mit Achondroplasie (36, 37).

Patientenrelevanz

Patienten mit Wachstumsstörung können aufgrund des daraus resultierenden Kleinwuchs sowie den damit verbundenen psychologischen Problemen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sein (13, 38). Eine möglichst hohe Lebensqualität ist von entscheidender Patientenrelevanz, ein wichtiges therapeutisches Ziel bei der Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen und sollte daher regelmäßig erhoben werden (18). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt sowohl gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (8, 39).

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UE) nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung (40). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte ab *Baseline* bis hin zu 1 Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation (*Safety Follow-up*) für Patienten, die nicht in die open-label Verlängerungsstudie (*long-term open-label extension*, LT-OLE) aufgenommen wurden.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE
- Leichte bis moderate UE
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum temporären Therapieabbruch oder einer Dosisreduktion führten
- Spezifische UE
    - Reaktionen an der Injektionsstelle
    - Immunogenität
    - Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels
    - Neoplasien
    - Pankreatitis
    - Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion
    - Intrakranielle Blutung und intrakranielles Aneurysma
    - Intrakranielle Hypertonie
    - Kortisolveränderungen
    - Epiphysenerkrankungen
    - Andere nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse, die während der Sicherheitsprüfung identifiziert wurden:
        - Arthralgie

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität)
- Erhöhte Proteinkinase (speziell: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)
- Ödem

Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bleiben in den Analysen der UE unberücksichtigt.

Unter leichten UE werden vorübergehende oder leichte Beschwerden verstanden, die keine Einschränkung in den Aktivitäten nach sich ziehen und keine medizinische Behandlung notwendig machen. Moderate UE sind UE mit milden bis moderaten Einschränkungen der Aktivitäten, bei denen eine gewisse Unterstützung benötigt wird, aber bei denen keine oder lediglich minimale medizinische Behandlung notwendig ist. Unter schweren UE werden UE verstanden, bei denen es zu deutlichen Einschränkungen in den Aktivitäten kommt, bei denen normalerweise eine Unterstützung notwendig ist und bei denen eine medizinische Intervention nötig ist (Hospitalisierung nicht ausgeschlossen).

Die spezifischen UE wurden hauptsächlich anhand der potentiellen, substanzklassenspezifischen Risiken, die für Somatropin-haltige Produkte identifiziert wurden, ausgewählt. Zusätzlich wurde eine Kategorie „andere nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse“ während der Überprüfung der Daten eingeführt, um eine Vergleichbarkeit zwischen der vorliegenden Studie und der Dosisfindungs-Studie CP-4-004 zu gewährleisten. Zwei weitere spezifische UE (Pankreatitis und Epiphysenerkrankungen) wurden nach Rückmeldung der FDA hinzugefügt. Die spezifischen UE sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Originale Definition der spezifischen UE

AESI	Definition/PT (Original-PT auf Englisch)
Glucose metabolism impairment	Hyperglycemia/new onset diabetes mellitus (SMQ) Narrow Scope
Thyroid function impairment	Thyroid dysfunction (SMQ) Broad and Narrow Scope
Cortisol changes	HLT for Adrenal Cortical Hypofunctions
Intracranial hypertension	Increased intracranial pressure and hydrocephalus (HLGT All Paths) and select PT (CSF pressure increased)
Neoplasias	SOC Neoplasms benign, malignant and unspecified (includes cysts and polyps)
Intracranial hemorrhage and intracranial aneurysm	Hemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ) Narrow Scope, and Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ) Narrow Scope
Immunogenicity	Anti Somatrogon neutralizing antibody present, Anaphylactic reaction (SMQ) Narrow Scope, Angioedema (SMQ) Narrow Scope, Hypersensitivity (SMQ) Narrow Scope
Injection site reactions (including lipoatrophy/skin dystrophy)	Severe injection site reactions (HLT – All Paths) and select PT (Lipoatrophy and Skin dystrophy)
'Other' non-serious adverse events of special interest identified during safety review	Arthralgia Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (specifically pain in extremity) Increased Protein Kinase (specifically blood creatine phosphokinase increased) Oedema
Pancreatitis	Acute pancreatitis (SMQ) Broad
Epiphyseal Disorders	Epiphysiolysis (LLT), Slipped Femoral Capital Epiphysis (LLT)
AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *(adverse events of special interest)*, HLGT: Begriffe für die Gruppe hoher Ebenen *(High Level Group Terms)* nach MedDRA, HLT: Begriffe hoher Ebene *(High Level Terms)* nach MedDRA, LLT: Begriffe niedrigster Ebene (*Lowest Level Terms*) nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage *(Standardized MedDRA Queries*, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofils ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, *good clinical practice* (GCP), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6) berichtet (41). Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim") erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie CP-4-006 (C0311009) wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert.

Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (8). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (42).

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie CP-4-006 (C0311009) gemäß Statistischem Analyse-Plan (SAP) basierend auf der Full-Analysis Population und die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der *Safety*-Population. Die Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis des PRO-Analysis-Set durchgeführt, in dem alle Patienten enthalten waren, die den Fragebogen erhalten haben. Der Fragebogen wurde nur von Patienten in Ländern ausgefüllt, für die eine validierte Version bzw. Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4A werden die in Tabelle 4-6 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-6: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen	Ereigniszeiten
Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit	-	•	-
Morbidität: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS)	-	•	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: QoLISSY	•	•	-
Verträglichkeit	•	-	-
QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, SDS: z-Score *(standard deviaton score)*			

Binäre Endpunkte

Für die binären Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des QoLISSY und die Endpunkte der Verträglichkeit zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe.

Der Behandlungseffekt der Verträglichkeit wird durch das stratifizierte Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt (Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Variablen Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest). Zusätzlich wird für die Endpunkte der Verträglichkeit das stratifizierte Odds Ratio (OR) und die stratifizierte Absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem jeweiligen 95 %-KI dargestellt.

Der Behandlungseffekt des QoLISSY wird ebenfalls durch das RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt, wobei das RR durch ein generalisiertes lineares Modell (GLM) mit einer Binomialverteilungs-Annahme und mit natürlichem Logarithmus als Link-Funktion errechnet wurde. Es wurde auf den *Baseline*-Wert adjustiert, auf weitere Stratifizierungsfaktoren wurde aus Konvergenzgründen verzichtet. Die Berechnung des OR erfolgt äquivalent, jedoch wurde als Link-Funktion der Logit verwendet. Für die ARR wurde für das GLM ebenfalls eine Binomialverteilungs-Annahme getroffen und die Identitätsfunktion als Link-Funktion zugrunde gelegt.

Verlaufsbeobachtungen

Der Behandlungseffekt wird für die Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit, Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) sowie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die mittlere Differenz der beiden Behandlungen sowie das zugehörige 95 %-KI dargestellt (ANCOVA-Modell mit Kovariablen für Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region, sowie der *Baseline*-Wert der Körpergröße [berechnet in SDS] für die Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit und Veränderung der standardisierten Körpergröße [berechnet in SDS] bzw. der *Baseline*-Wert bei der jeweiligen Skala für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Fehlwerte werden in diesen Analysen mithilfe multipler Imputation ersetzt (Prozedur SAS PROC MI mit *fully conditional specification* [FCS]-Option, Annahme beim Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit: *Missing not at random* [MNAR]; Annahme für die restlichen Endpunkte: *Missing at random* [MAR]), wobei die Imputation getrennt für jede Behandlungsgruppe durchgeführt wird. Das Imputationsmodell beinhaltet die Randomisierungs-Stratifikationsvariablen sowie den Baselinewert des Körpergrößen-SDS. Für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) werden die imputierten Werte in der Somatrogon-Gruppe um die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,8 cm/Jahr reduziert, um eine Imputation zum *common mean* zu umgehen (43). Insgesamt werden 100 imputierte Datensätze erzeugt, wobei als Seed das Datum des Datenbankschlusses gesetzt wird (im Format YYYYMMDD) und dieser für mögliche Replikationen der Ergebnisse verwahrt wird. Durch ANCOVA-Modelle werden die Mittelwerte der kleinsten Quadrate und die 95 %-KI des Unterschieds zwischen den beiden Behandlungsarmen für jeden imputierten Datensatz berechnet. Diese Ergebnisse werden im Anschluss für die Bewertung mithilfe von SAS PROC

MIANALYZE zusammengefasst. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer relevanten klinischen Prüfung erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie CP-4-006 (C0311009) wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Fehlende Werte

Für die ANCOVA-Modelle sowie für die Responderanalysen des QoLISSY wird als Sensitivitätsanalyse als weiteres Modell eine multiple Imputation basierend auf der monotonen Methode gerechnet sowie Modelle basierend auf dem Fortschreiben des letzten beobachteten Werts (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) oder ohne Imputation, um sicherzustellen, dass die für die Hauptanalyse durchgeführte multiple Imputation der fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die hier genannten Sensitivitätsanalysen mit den unterschiedlichen Ansätzen zum Umgang mit fehlenden Werten wurden nicht im Protokoll oder SAP a priori festgelegt, sondern wurden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse bei der Analyse der Daten im Zuge der Erstellung des Studienberichts durchgeführt.

Sensitivitätsanalyse anhand anderer Analysepopulationen

Die auf ANCOVA-basierten Analysen für die Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit und Veränderungen der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) werden mit dem Per-Protocol-Set wiederholt. Außerdem werden die Responderanalysen für den QoLISSY und dessen Subskalen mit dem PRO Per-Protocol-Set durchgeführt, welches nur Patienten aus dem PRO Set enthält, die Protokoll-gemäß behandelt wurden.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Als weitere Sensitivitätsanalyse werden für die Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit und Veränderung der standardisierten Körpergröße gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (Mixed Effect Model Repeated Measures [MMRM]) gerechnet, in denen alle Beobachtungen (auch nach Monat 3, 6, 9, 12) berücksichtigt wurden. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix (bei Konvergenzproblemen wurde eine autoregressive Kovarianz-Matrix erster Ordnung spezifiziert) beinhaltet den zufälligen Effekt Zentrum sowie die festen Effekte Behandlung, Visite, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region sowie als Kovariable den *Baseline*-Wert der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS).

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden des Weiteren ANCOVA-Modelle durchgeführt, mit den Kovariablen Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region, sowie der *Baseline*-Wert des QoLISSY Gesamtscores. Fehlwerte wurden hierbei durch multiple Imputation ersetzt (Prozedur SAS PROC MI mit FCS-Option und MAR-Annahme).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (< 7 Jahre, ≥ 7 Jahre)
- Geschlecht (Männlich/ Weiblich)
- Schweregrad der Erkrankung, ermittelt durch die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 3 ng/ml / > 3 bis ≤ 7 ng/ml / > 7 bis ≤ 10 ng/ml)
- Region (Region 1 [Westeuropa/ Israel/ Griechenland/ Australien/ Neuseeland/ Kanada/ USA]/ Region 2 [Zentral- und Osteuropa/ Türkei/ Lateinamerika/ Asien (außer Indien und Vietnam)]/ Region 3 [Indien/ Vietnam])

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerfO des GBA gefordert. Für das präspezifizierte Merkmal Alter wird der Trennpunkt gemäß SAP bei 7 Jahren gesetzt, da angenommen wird, dass jüngere Patienten besser auf eine exogene GH-Therapie reagieren als ältere Patienten. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand der höchsten GH-Konzentration in den pharmakologischen Stimulationstests dargestellt. Die Unterteilung in 3 Gruppen (≤ 3 ng/ml / > 3 bis ≤ 7 ng/ml / > 7 bis ≤ 10 ng/ml) beruht dabei auf den in unterschiedlichen Ländern verwendeten *Cut-Off*-Werten und entspricht der Unterteilung gemäß SAP. Allgemein werden GH-Werte von weniger als 3 ng/ml in den Stimulationstests als ein schwerer GHD angesehen, während Werte von 3 – 7 ng/mlL mit einem moderaten oder milden GHD in Verbindung gebracht werden. Es ist unstrittig, dass Kinder mit einem schweren GHD

besser auf eine Therapie mit humanem GH (hGH) ansprechen als Patienten mit einem leichten GHD.

Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist.

Zur Bildung des Interaktionstests wird für alle Endpunkte das gleiche Modell verwendet wie zur Durchführung der Analyse auf Gesamtebene (s. Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Endpunkte wird die Subgruppenvariable als 2-Wege-Interaktion mit der Behandlung sowie als Haupteffekt in das Modell aufgenommen (subgruppenbildender Faktor + Behandlung × subgruppenbildender Faktor, sowie der *Baseline*-Wert). Der Interaktionstest ist ein Wald- bzw. F-Test.

Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (zweiseitiger p-Wert des Interaktionstests < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

Gemäß IQWiG-Methodik wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Hinsichtlich der Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[9] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[14, 15, 16]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[14] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[15] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[16] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer relevanten direkt vergleichenden klinischen Prüfung erfolgt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CP-4-006 (C0311009)	ja	ja	abgeschlossen*	Screening: bis zu 12 Wochen; Behandlunsdauer: 12 Monate Auswertung: zu Monat 12	Somatrogon, Genotropin
CP-4-004	nein	ja	abgeschlossen	12 Monate	Somatrogon, Genotropin
CP-4-009	nein	ja	abgeschlossen	12 Monate	Somatrogon, Genotropin
C0311002	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Somatrogon, Genotropin
*Hauptstudie ist abgeschlossen, jedoch ist die angeschlossene open-label Verlängerungsstudie (long-term open-label extension) noch laufend. ggf.: gegebenenfalls, RCT: Randomized Controlled Trial					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 04.01.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CP-4-004	Behandlung nicht gemäß Fachinformation: Phase-II-Studie zur Dosisfindung
CP-4-009	Behandlung nicht durchgehend gemäß Fachinformation: Patienten wurden nicht durchgehend mit der Dosis von 0,66 mg/kg Körpergewicht behandelt.
C0311002	Behandlungszeit zu kurz: 12 Wochen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Somatrogon wurde am 04.01.2022 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 67 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 3 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Von diesen wurden alle 3 für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach keine Publikation identifiziert.

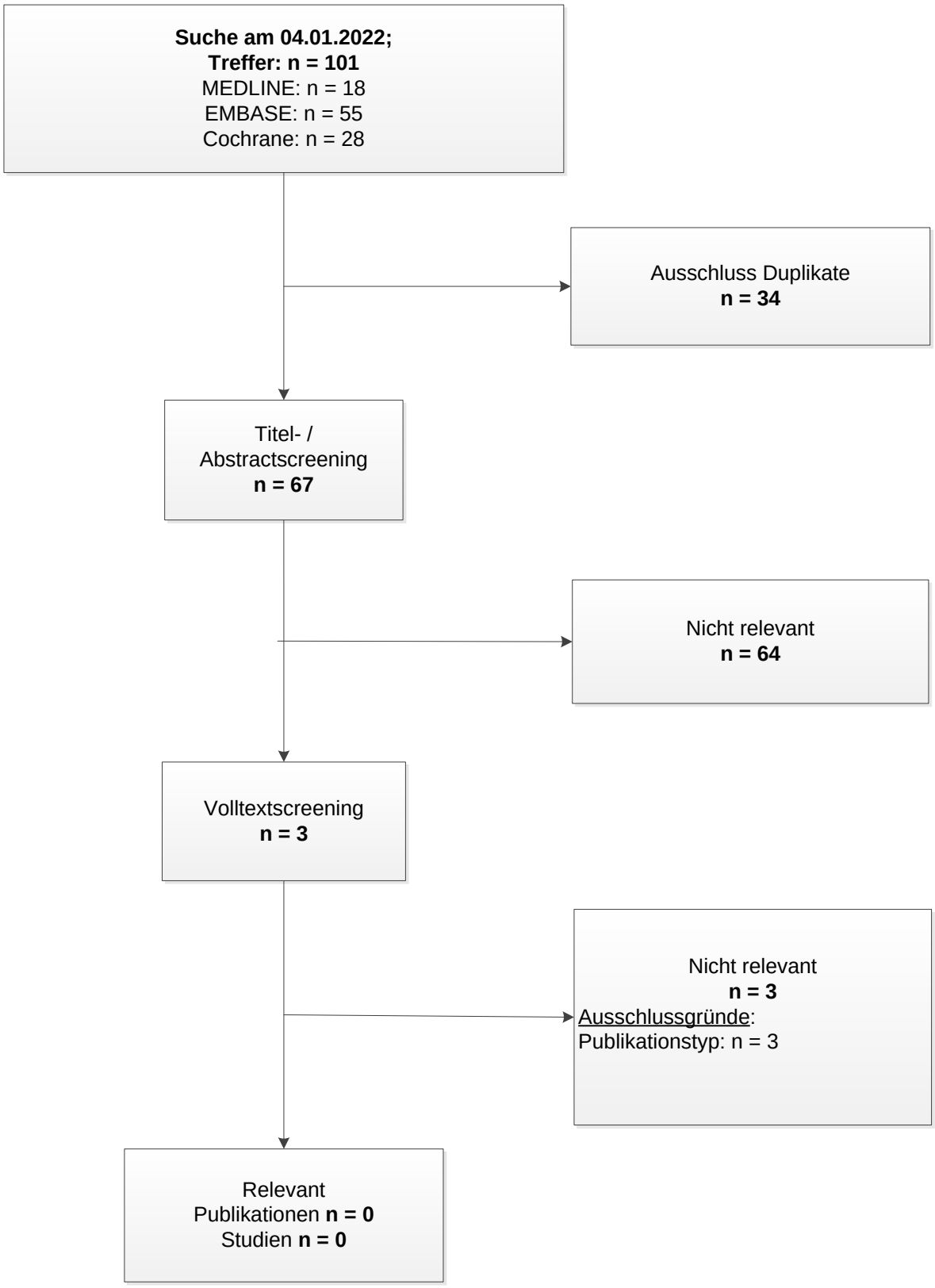


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CP-4-006 (C0311009)	ClinicalTrials.gov: NCT 02968004 (5) EU CTR: 2016-003874-42 (44)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: Europäische Union Clinical Trials Register, NCT: National Clinical Trial, RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-9 bilden den Informationsstand vom 04.01.2022 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-10 bilden den Informationsstand vom 04.01.2022 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CP-4-006 (C0311009)	ja	ja	nein	ja (6)	ja (5, 44)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

RCT: Randomized Controlled Trial

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CP-4-006 (C0311009)	aktiv kontrollierte, open-label, multizentrische, randomisierte Parallelgruppen-Studie	Pädiatrische Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion	Somatrogon (n = 109) Genotropin (n = 115)	Screening: 12 Wochen Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 1 Monat bei Patienten, die nicht an der LT-OLE teilnehmen Auswertung: zu Monat 12	Weltweit in 21 Ländern (Argentinien, Australien, Bulgarien, Belarus, Georgien, Griechenland, Großbritanien, Indien, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexico, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA), Rekrutierung von 04/2017 - 08/2019	Primärer Endpunkt: - Wachstums-geschwindigkeit (cm/Jahr) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) - gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen durch QoLISSY) - Verträglichkeit

Cm: Zentimeter *(centimeter)*, Etc.: Et cetera, Ggf.: Gegebenenfalls, LT-OLE: Open-label Verlängerungsstudie *(long-term open-label extension)*, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*, Z. B.: Zum Beispiel

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Somatrogon	Genotropin
CP-4-006 (C0311009)	0,66 mg/kg Woche durch einen Multidosis-Pen zur wöchentlichen subkutanen Applikation (vorzugsweise morgens) <u>Vorbehandlung</u>: Es durfte keine Bestrahlung oder Chemotherapie stattgefunden haben. Darüber hinaus war eine vorangegangene Behandlung mit rekombinanten GH nicht erlaubt. <u>Begleitmedikation</u>: Eine Begleitmedikation war nicht ausdrücklich verboten, sofern sie keinen Effekt auf das Wachstum hatte (bspw. anabolische Steroide oder Sexualhormone [mit Ausnahme von Medikamenten gegen Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom oder Hormon-Ersatz-Therapie wie bspw. Thyroxin, Hydrocortison, Desmopressin]	0,034 mg/kg Tag durch einen Multidosis-Pen zur täglichen subkutanen Applikation (vorzugsweise abends) <u>Vorbehandlung</u>: Es durfte keine Bestrahlung oder Chemotherapie stattgefunden haben. Darüber hinaus war eine vorangegangene Behandlung mit rekombinanten GH nicht erlaubt. <u>Begleitmedikation</u>: Eine Begleitmedikation war nicht ausdrücklich verboten, sofern sie keinen Effekt auf das Wachstum hatte (bspw. anabolische Steroide oder Sexualhormone [mit Ausnahme von Medikamenten gegen Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom oder Hormon-Ersatz-Therapie wie bspw. Thyroxin, Hydrocortison, Desmopressin]

Bspw.: Beispielsweise, GH: Wachstumshormon *(growth hormone)*, Kg: Kilogramm, Mg: Milligramm, RCT: Randomized Controlled Trial

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CP-4-006 [C0311009], Safety Analyseset)

Charakteristik	**Somatrogon (N=109)**	**Genotropin (N=115)**	**Gesamt (N=224)**
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
MW (SD)	7,83 (2,66)	7,61 (2,37)	7,72 (2,51)
Median (Spanne)	7,92 (3,01; 11,96)	7,84 (3,05; 11,85)	7,87 (3,01; 11,96)
Geschlecht			
Männlich, n (%)	82 (75,2)	79 (68,7)	161 (71,9)
Weiblich, n (%)	27 (24,8)	36 (31,3)	63 (28,1)
Ethnie / Abstammung			
Kaukasisch, n (%)	81 (74,3)	86 (74,8)	167 (74,6)
Afroamerikanisch, n (%)	0	2 (1,7)	2 (0,9)
Asiatisch, n (%)	24 (22,0)	21 (18,3)	45 (20,1)
Amerikanischer Ureinwohner/Alaska, n (%)	1 (0,9)	0	1 (0,4)
Pazifische Inselbewohner, n (%)	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Andere, n (%)	3 (2,8)	5 (4,3)	8 (3,6)
Unbekannt, n (%)	0	0	0
Mehrere Abstammungen, n (%)	0	0	0
Nicht verzeichnet, n (%)	0	0	0
Ethnizität			
Hispanisch oder Latino, n (%)	11 (10,1)	13 (11,3)	24 (10,7)
Nicht hispanisch oder Latino, n (%)	98 (89,9)	102 (88,7)	200 (89,3)
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	110,0 (15,33)	109,9 (13,90)	109,9 (14,58)
Median (Spanne)	109,8 (75,10; 139,60)	110,5 (77,10; 144,30)	110,3 (75,10; 144,30)
Gewicht (kg)			
MW (SD)	19,70 (7,12)	19,16 (5,66)	19,42 (6,40)
Median (Spanne)	19,30 (8,00; 46,10)	18,10 (8,30; 42,80)	18,60 (8,00, 46;10)
BMI (kg/m^2)			
MW (SD)	15,76 (2,22)	15,56 (1,69)	15,66 (1,97)
Median (Spanne)	15,18 (12,29; 26,44)	15,22 (12,47; 22,17)	15,20 (12,29; 26,44)
Region[a]			
Region 1, n (%)	45 (41,28)	50 (43,48)	95 (42,41)
Region 2, n (%)	52 (47,71)	51 (44,35)	103 (45,98)
Region 3, n (%)	12 (11,01)	14 (12,17)	26 (11,61)
Krankheitsspezifische Charakteristika			

Charakteristik	**Somatrogon (N=109)**	**Genotropin (N=115)**	**Gesamt (N=224)**
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest in Gruppen			
≤ 3 ng/ml, n (%)	22 (20,18)	21 (18,26)	43 (19,20)
> 3 ng/ml – 7 ng/ml, n (%)	53 (48,62)	56 (48,70)	109 (48,66)
> 7 ng/ml, n (%)	34 (31,19)	38 (33,04)	72 (32,14)
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (ng/ml)			
MW (SD)	5,45 (2,81)	5,76 (2,59)	5,61 (2,70)
Median (Spanne)	5,88 (0,10; 9,93)	6,20 (0,10; 9,90)	6,08 (0,10; 9,93)
Körpgröße (SDS)			
MW (SD)	-2,94 (1,29)	-2,78 (1,27)	-2,84 (1,28)
Median (Spanne)	-2,51 (-7,48; -1,06)	-2,57 (-9,96; -0,47)	-2,57 (-9,96; -0,47)
Körpergröße des Vaters (cm)			
MW (SD)	169,7 (8,60)	171,5 (8,29)	170,6 (8,47)
Median (Spanne)	170,0 (138,0; 1,90)	172,7 (148,4; 186,0)	171,9 (138,0; 190,0)
Körpergröße der Mutter (cm)			
MW (SD)	158,2 (7,70)	159,2 (7,51)	158,7 (7,60)
Median (Spanne)	158,1 (142,0; 176,0)	159,0 (142,2; 174,7)	158,7 (142,0; 176,0)
Zielkörpergröße, männlich (cm)			
MW (SD)	169,4 (7,04)	172,7 (5,56)	171,0 (6,56)
Median (Spanne)	170,2 (152,0; 184,9)	173,0 (159,5; 184,5)	171,5 (152,0; 184,9)
Zielkörpergröße, weiblich (cm)			
MW (SD)	159,5 (6,26)	156,7 (8,82)	157,8 (7,92)
Median (Spanne)	158,2 (149,8; 175,0)	158,5 (140,4; 171,3)	158,3 (140,4; 175,0)
Knochenalter[b] (Jahre)			
MW (SD)	5,46 (2,72)	5,19 (2,45)	5,33 (2,59)
Median (Spanne)	5,00 (1,00; 11,00)	5,00 (1,25; 11,00)	5,00 (1,00; 11,00)
Knochenreifung[c]			
MW (SD)	0,67 (0,19)	0,66 (0,17)	0,66 (0,18)
Median (Spanne)	0,68 (0,29; 1,05)	0,65 (0,32; 1,06)	0,67 (0,29; 1,06)
Disposition			

Charakteristik	**Somatrogon (N=109)**	**Genotropin (N=115)**	**Gesamt (N=224)**
Studienabschluss, n (%)			
Vorzeitig abgebrochen, n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Studie beendet und Übergang in LT-OLE, n (%)	104 (95,4)	108 (93,9)	212 (94,6)
Studie beendet ohne Übergang in LT-OLE, n (%)	4 (3,7)	6 (5,2)	10 (4,5)
Gründe für einen Therapieabbruch, n (%)			
UE	1 (0,9)	-	1 (0,4)
Entscheidung des Patienten/ Erziehungsberechtigten	-	1 (0,9)	1 (0,4)
Behandlungsdauer (Tage)			
MW (SD)	363 (32)	355 (28)	358 (30)
Median (Spanne)	364 (63; 413)	358 (78; 382)	363 (63; 413)
Analysepopulationen, n (%)			
Safety Analysis-Set	109 (100)	115 (100)	224 (100)
Full-Analsis-Set	109 (100)	115 (100)	224 (100)
Per-Protocol-Set	103 (94,5)	110 (95,7)	213 (95,1)

Quellen: (6)

a: Region 1 (Westeuropa, Israel, Griechenland, Australien, Neuseeland, Kanada, USA), Region 2 (Zentral- und Osteuropa, Türkei, Lateinamerika, Asien (außer Indien und Vietnam)), Region 3 (Indien und Vietnam)

b: Knochenalter nach der Atlasmethode von Greulich & Pyle

c: Die Knochenreifung ist definiert als das Knochenalter geteilt durch das chronologische Alter

BMI: Body-Mass-Index, Cm: Zentimeter *(centimeter)*, GH: Wachstumshormon *(growth hormone)*, Kg: Kilogramm, LT-OLE: Open-label Verlängerungsstudie *(long-term open-label extension)*, M: Meter, Ml: Milliliter, MW: Mittelwert, Ng: Nanogramm, SD: Standardabweichung *(standard deviation)*, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*, UE: Unerwünschtes Ereignis

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign der Studie CP-4-006

Die Studie CP-4-006 (C0311009) ist eine aktiv kontrollierte, open-label, multizentrische, randomisierte Parallelgruppen-Studie der Phase III. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Somatrogon gegenüber Genotropin bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion, wobei das Studiendesign auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt war. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Somatrogon (Arm A) oder Genotropin (Arm B). Die Randomisierung wurde dabei stratifiziert nach der Region, der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest bei der Diagnostik und dem chronologischen Alter.

In der Studie wurden pädiatrische Patienten (Jungen: 3–11 Jahre; Mädchen: 3–10 Jahre) eingeschlossen, bei denen ein GHD diagnostiziert wurde und die zuvor keine rekombinate humane GH (r-hGH)-Therapie erhalten hatten, deren Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit beeinträchtigt waren und deren *Insulin-Like-Growth-Factor-1* (IGF-1)-Spiegel mindestens 1 SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS ≤ -1) lagen. Probanden mit einer Krebsvorgeschichte oder einer Strahlen- und/ oder Chemotherapie wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Eine Auflistung sämtlicher Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 29. August 2019 (Studienende).

Intervention und Vergleichstherapie

Patienten im Arm A bekamen Somatrogon in der Dosierung 0,66 mg/kg einmal wöchentlich vorzugsweise morgens durch einen vorgefüllten Multidosis-Pen zur subkutanen Applikation. Patienten im Arm B bekamen Genotropin in der Dosierung 0,24 mg/kg/Woche aufgeteilt in 7 tägliche Injektionen von 0,034 mg/kg vorzugsweise abends durch einen Multidosis-Pen zur subkutanen Applikation. Beide Medikamente wurden kontinuierlich gegeben entweder bis zur Weigerung der Einnahme durch den Patienten oder die Eltern/ Erziehungsberechtigten, *Lost-To-Follow-Up,* bis zum Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Studienterminierung durch den Sponsor (erstes eintretendes Ereignis).

Die Dosis von Somatrogon und Genotropin wurde alle 3 Monate anhand des Körpergewichts des Patienten durch das IRT-System (Interaktives Web Response Technologiesystem) bestimmt und angepasst. Die Dosis konnte entsprechend den vordefinierten Kriterien für die Dosisanpassung verringert werden. Patienten, die einen IGF-1 Spiegel von > +2 SDS aufwiesen (in der Somatrogon-Gruppe bei 2 unabhängigen Messungen an Tag 4 (-1) nach der Injektion; in der Genotropin-Gruppe bei 2 unabhängigen Messungen) wurden gebeten, innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Messung des erhöhten IGF-1 Spiegels zu einer außerplanmäßigen Studienvisite zu erscheinen. Sofern dort der IGF-1 Spiegel weiterhin > 2 SDS betrug, wurde die Medikations-Dosis um 15 % reduziert, der Patient mindestens 4 Wochen mit der neuen Dosis behandelt und danach eine erneute Messung des IGF-1 Spiegels vorgenommen. Sofern der IGF-1 Spiegel zum Zeitpunkt der erneuten Messung wieder > 2 SDS betrug, wurde die Dosis erneut um 15 % reduziert. Lag der der IGF-1 Spiegel nach 2 Dosisreduktionen weiterhin

> 2 SDS, dann wurde die weitere Behandlung vom Medizinischen Monitor (ggf. in Absprache mit dem Data Safety Monitoring Board) individuell festgelegt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie CP-4-006 (C0311009) ist die Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 12 Monaten Behandlung. Darüber hinaus wurden folgende patientenrelevante sekundäre Endpunkte untersucht: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen durch QoLISSY sowie die Verträglichkeit.

Studiendauer

Die Studiendauer für jeden teilnehmenden Patienten betrug bis zu 15 Monate. Darunter fielen ein Screening-Zeitraum von bis zu 12 Wochen und eine Behandlungsdauer von 12 Monaten. Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Monat 12. Die Nachbeobachtungszeit lag bei Patienten, die nicht an der LT-OLE teilnahmen, bei 1 Monat. Die Patienten hatten die Möglichkeit, nach Ende der Hauptstudie an der LT-OLE teilzunehmen. Insgesamt entschieden sich 104 Patienten (95,4 %) im Somatrogon-Arm und 108 Patienten (93,9 %) im Genotropin-Arm für eine Teilnahme an der LT-OLE.

Patientencharakteristika der Studie CP-4-006

Demographische Patientencharakteristika

Die Patienten der beiden Studienarme Somatrogon und Genotropin sind hinsichtlich ihrer demografischen Charakteristika vergleichbar. Das durchschnittliche Alter betrug in der Somatrogon-Gruppe 7,83 Jahre (SD: 2,66 Jahre) und in der Genotropin-Gruppe 7,61 Jahre (SD: 2,37 Jahre). Im Somatrogon-Studienarm waren 75,2 % der Patienten männlich (n=82), während sich der Anteil an Jungen im Genotropin-Studienarm auf 68,7 % (n=79) belief.

In beiden Gruppen waren nahezu gleich viele kaukasische Patienten (74,3 % in der Somatrogon-Gruppe und 74,8 % in der Genotropin-Gruppe), während der Rest überwiegend asiatisch war (22 % in der Somatrogon-Gruppe und 18,3 % in der Genotropin-Gruppe). Eine afroamerikanische Abstammung (0 % in der Somatrogon-Gruppe und 1,7 % in der Genotropin-Gruppe), amerikanische Ureinwohner/ Alaska (0,9 % in der Somatrogon-Gruppe und 0 % in der Genotropin-Gruppe) sowie pazifische Inselbewohner (0 % in der Somatrogon-Gruppe und 0,9 % in der Genotropin-Gruppe) kamen seltener vor.

Auch im Hinblick auf Körpergröße, Gewicht und BMI waren beide Gruppen vergleichbar. Die durchschnittliche Körpergröße betrug in der Somatrogon-Gruppe 110 cm (SD: 15,33) und in der Genotropin-Gruppe 109,9 cm (SD: 13,90). Das mittlere Gewicht der mit Somatrogon behandelten Patienten lag bei 19,7 kg (SD: 7,12) und in der Genotropin-Gruppe bei 19,16 kg

(SD: 5,66). Der daraus ermittelte durchschnittliche BMI betrug in der Somatrogon-Gruppe 15,76 kg/m^2 (SD:2,22) und in der Genotropin-Gruppe 15,56 kg/m^2 (SD: 1,69).

Krankheitsspezifische Charakteristika

Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen der Studie ausgeglichen. So lag der Anteil der Patienten in der Gruppe mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest ≤ 3 ng/ml bei 20,18 % (n=22) im Somatrogon-Arm und bei 18,26 % (n=21) im Genotropin-Arm. Für die Gruppe mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest > 3 ng/ml - 7 ng/ml lag der Anteil der Patienten im Somatrogon-Arm bei 48,62 % (n=53) und 48,70 % (n=56) in der Genotropin-Gruppe. Die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest > 7 ng/ml - ≤ 10 ng/ml hatten 31,19 % (n=34) Patienten der Somatrogon-Gruppe und 33,04 % (n=38) der Patienten, die mit Genotropin behandelt wurden.

Die mittlere höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest lag im Somatrogon-Arm bei 5,45 ng/ml (SD: 2,81) und im Genotropin-Arm bei 5,76 ng/ml (SD: 2,59).

Betrachtet man die Körpergröße der Eltern der Probanden, so sind die Ergebnisse ebenfalls gut miteinander vergleichbar. Die durchschnittliche Körpergröße des Vaters der mit Somatrogon bzw. Genotropin behandelten Kindern lag bei 169,7 cm (SD: 8,60) bzw. 171,5 cm (SD: 8,29). Auf mütterlicher Seite lagen die Mittelwerte bei 158,2 cm (SD: 7,70) (Somatrogon) und 159,2 cm (SD: 7,51) (Genotropin).

Die Zielkörpergröße der männlichen Probanden lag in der Somatrogon-Gruppe bei einem durchschnittlichen Wert von 169,4 cm (SD: 7,04) und in der Genotropin-Gruppe bei 172,7 cm (SD: 5,56). Innerhalb der weiblichen Studienpopulation betrugen die Mittelwerte 159,5 cm (SD: 6,26) (Somatrogon) und 156,7 cm (SD: 8,82) (Genotropin).

Das Knochenalter (nach der Atlasmethode von Greulich & Pyle (45)), lag in der Somatrogon-Gruppe im Mittel bei 5,46 Jahren (SD: 2,72) und in der Genotropin-Gruppe im Mittel bei 5,19 Jahren (SD: 2,45).

Die Knochenreifung (definiert als das Knochenalter geteilt durch das chronologische Alter) ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar mit 0,67, SD: 0,19 in der Somatrogon-Gruppe und 0,66, SD: 0,17 in der Genotropin-Gruppe.

In der Gruppe, die mit Somatrogon behandelt wurde, lag die Abweichung der Körpergröße von der Norm im Mittel bei -2,94 SDS (SD: 1,29) und in der Genotropin-Gruppe bei -2,78 SDS (SD: 1,27).

Die mittlere Behandlungsdauer unterschied sich mit 363 Tagen (SD: 32) in der Somatrogon-Gruppe und 355 Tagen (SD: 28) in der Genotropin-Gruppe nur geringfügig.

Insgesamt waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, sowohl hinsichtlich der demografischen Charakteristika, als auch hinsichtlich der

krankheitsspezifischen Merkmale und der Behandlungsdauer. Nur sehr wenige Patienten haben in beiden Armen die Studie abgebrochen.

Disposition

Die Patienten der beiden Studienarme Somatrogon und Genotropin sind hinsichtlich der jeweiligen Disposition vergleichbar. In beiden Studienarmen kam es jeweils zu einem Therapieabbruch (Somatrogon-Arm 0,9 % und Genotropin-Arm 0,9 %). Die Gründe hierfür waren in der Somatrogon-Gruppe ein mehrfach auftretendes UE (Reaktionen an der Injektionsstelle) und in der Genotropin-Gruppe ein Rücktritt durch den Patienten/ Erziehungsberechtigten aufgrund einer vorhandenen Spritzenangst, dadurch wurde die tägliche Injektion mehrfach abgelehnt. In beiden Studien war das Verhältnis zwischen den Gruppen „Studie beendet und Übergang in LT-OLE“ und „Studie beendet ohne Übergang in LT-OLE“ vergleichbar. Im Somatrogon-Arm waren in der Gruppe „Studie beendet und Übergang in LT-OLE“ 104 (95,4 %) Patienten und im Genotropin-Arm 108 (93,9 %) Patienten. In der Gruppe „Studie beendet ohne Übergang in LT-OLE“ lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 3,7 % und im Genotorpin-Arm bei 5,2 %.

Ebenfalls gut vergleichbar sind die Tage der Behandlungsdauer. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Tagen betrug in der Somatrogon-Gruppe 363 (SD: 32) und in der Genotropin-Gruppe 355 (SD: 28).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Resultate der Studie CP-4-006 (C0311009) lassen sich sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

In der Studie waren 71,9 % der Patienten männlich und 28,1 % weiblich. Die Dominanz an männlichen Patienten findet sich auch in anderen Studien zur Erhebung der Versorgung und produktspezifischen Registern wieder, wie beispielsweise der in Europa durchgeführten KIGS-Studie oder Nordinet IOS Studie sowie der ANSWER Studie aus den USA (46, 47). Aus den deutschen Zahlen der KIGS-Studie geht ein Anteil an männlichen Patienten mit GHD von ca. 68 % hervor, eine Zahl die sehr gut vergleichbar mit dem Anteil der diesem Dossier zugrunde liegenden Studie ist (48).

Auch der mediane SDS der Körpergröße bei Studienbeginn von -2,84 ist sehr gut vergleichbar mit dem medianen SDS bei Therapiebeginn in Deutschland. In der GeNeSIS-Studie wird als medianer SDS der Körpergröße ein Wert von -2,52 angegeben (49). In der KIGS-Studie wird ein Wert von -2,79 für männliche Patienten und -3,07 für weibliche Patienten angegeben, jedoch beziehen sich die Zahlen auf alle Patienten in Europa und sind nicht spezifisch für Deutschland (46). Auch in der NordiNet-Studie liegt mit einem medianen SDS der Körpergröße von -2,55 ein zur vorliegenden Studie vergleichbarer Wert vor (47).

Das mediane Alter der Patienten bei Therapiebeginn in der dem Dossier zugrundeliegenden Studie liegt bei 7,87 Jahren. Deutschlandweit wird in einer anderen präparatspezifischen Studie für das mediane Alter bei Therapieeinleitung ein Wert von ca. 7,9 Jahren berichtet (49), sodass auch für das Alter von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

Die Studie wurde weltweit in 21 Ländern durchgeführt, darunter viele Länder in Westeuropa, Nordamerika sowie Australien. Ca. drei Viertel der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung. Generell liegen keine Hinweise vor, dass zwischen den GHD-Patientenpopulationen der verschiedenen Länder, in denen sich die Studienzentren befinden, und Deutschland relevante Unterschiede bestehen, die einer Übertragbarkeit klinischer Daten widersprechen. So zeigte sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit in den unterschiedlichen Regionen.

In der Zusammenschau der oben genannten Argumente wird deshalb insgesamt von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CP-4-006 (C0311009)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CP-4-006 (C0311009)

Bei der Studie CP-4-006 (C0311009) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Studie.

Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in einen der 2 Behandlungsarme Somatrogon oder Genotropin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines zentralen computergenerierten Randomisierungsplans erzeugt.

Eine verblindete Behandlung der Studienteilnehmer war aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodi (wöchentliche vs. tägliche Injektion) nicht umsetzbar.

Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach Region, Alter, Geschlecht und höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest bei Screening. Die Stratifizierung wurde implementiert, um eine balancierte Zuteilung der Behandlung innerhalb der Stratifizierungsvariablen zu gewährleisten.

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-14). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im SAP präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Darüber hinaus wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie CP-4-006 (C0311009) deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QoLISSY)	Morbidität (Wachstumsge-schwindigkeit [cm/ Jahr])	Morbidität (Veränderung der Körpergröße, SDS)	Unerwünschte Ereignisse
CP-4-006	nein	ja	ja	ja	ja
QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial, SDS: Z-Score *(Standard deviation score)*					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
CP-4-006 (C0311009)	Definition Die Wachstumsgeschwindigkeit (*Height Velocity* [HV]) nach 12 Monaten basierte auf der Differenz der Köpergröße nach 12 Monaten und zu *Baseline*. $Wachstumsgeschwindigkeit\left(\frac{cm}{Jahr}\right) = \left[\frac{Körpergröße\ Monat\ 12\ (cm) - Körpergröße\ Baseline\ (cm)}{Datum\ Monat\ 12 - Datum\ Baseline}\right] * 365{,}25$ Datenerhebung Die Körpergröße (cm) wurde bei Beginn der Studie sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten gemessen, indem der Mittelwert von 3 aufeinanderfolgenden Messungen verwendet wurde. Die Messungen erfolgten im Stehen durch geschultes Personal mit einem kalibrierten Wand-Stadiometer. Datenanalyse *Maßgebliche Analyse anhand des Full-Analysis-Sets* Die Analyse der Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Behandlungen erfolgt im Full-Analysis-Set mittels ANCOVA. Das ANCOVA-Modell schließt Behandlung, Altersgruppe, höchste GH-Konzentration im Stimulationstest, Region, Geschlecht und *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen ein. Fehlwerte werden über multiple Imputation (*fully conditional specification* [FCS] Option mit Missing not at Random [MNAR]-Annahme) ersetzt. Dabei werden die imputierten Werte in der Somatrogon-Gruppe um die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,8 cm/Jahr reduziert, um eine Imputation zum common mean zu umgehen. Außerdem wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz das Hedges' g (inkl. 95 %-KI basierend auf dem Least Square Mean [LSM] Schätzer) bestimmt. Zusätzlich werden folgende deskriptive Statistiken dargestellt: - Dauer des Beobachtungszeitraums (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Q1, Q3 und SD) - Absolute (beobachtete) Werte und die Änderung gegenüber *Baseline* zu Monat 12 (n, Mittelwert, Median, Q1, Q3 und SD) - Rücklaufquote (% Patienten mit fehlenden Werten, n, N n/N [%]) - Verlauf über die Zeit *Sensitivitätsanalysen* Als Sensitivitätsanalysen werden die Ergebnisse weiterer Analysen basierend auf multipler Imputation (monotone Methode mit MNAR-Annahme basierend auf dem *Full-Analysis-Set*/ FCS mit MNAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-Set / monotone Methode mit MNAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-Set), auf Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße (*last height carried forward* [LHCF]) oder ohne Imputation dargestellt, um sicherzustellen, dass die für die Hauptanalyse durchgeführte multiple Imputation der fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Darüber hinaus erfolgt eine Analyse durch ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (*Mixed Effect Model Repeated Measures* [MMRM]). Das MMRM-Modell mit

	unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet den zufälligen Effekt Zentrum sowie die festen Effekte Behandlung, Visite, den Interkationsterm Behandlung*Visite, Altersgruppe, Geschlecht,. höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region sowie *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen. Außerdem wird für die MMRM Analyse ebenfalls Hedges'g (inkl. 95 %-KI basierend auf dem *Least Square Mean* [LSM] Schätzer) bestimmt. In die MMRM-Analyse gehen alle Zeitpunkte ein, zu denen die Körpergröße gemessen wurde (Monat 3, 6, 9, 12). Folgende Analysepopulationen werden herangezogen: Full-Analysis-Set, Per-Protocol-Set
ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, Cm: Zentimeter *(centimeter)*, FAS: Full-Analysis-Set, FCS: Fully Conditional Specification, GH: Wachstumshormon *(growth hormone)*, HV: Wachstumsgeschwindigkeit *(height velocity)*, KI: Konfidenzinterval, LHCF: Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße *(last height carried forward)*, LSM: Least sqare mean, MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures, MNAR: Missing not at random, SD: Standardabweichung *(standard deviation)*, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CP-4-006 (C0311009)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Cm: Zentimeter *(centimeter)*, ITT: Intention to treat, RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand des *Full-Analysis-Sets* durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten, die randomisiert wurden. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Die Messungen wurden durch geschultes Personal mit Hilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt. Bei jeder Visite wurde die Körpergröße von jedem Patienten dreimal gemessen und daraus der Mittelwert

gebildet. Eine Verzerrung durch subjektive Erhebung kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte können für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie CP-4-006 (C0311009) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Beobachtete Mittelwerte der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr)

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**					**Genotropin (N=115)**				
	n	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min., Max.**	**n**	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min., Max.**
Analyse: Beobachtete Werte										
Monat 3	109	11,57 (4,14)	11,18	(10,78;12,36)	(0,2; 24,1)	114	10,57 (4,38)	10,10	(9,76; 11,38)	(0,0; 28,7)
Monat 6	108	10,86 (2,80)	10,30	(10,32; 11,39)	(1,0; 20,1)	114	10,12 (3,03)	9,51	(9,55; 10,68)	(4,0; 22,0)
Monat 9	108	10,34 (2,55)	9,78	(9,86; 10,83)	(3,3; 18,1)	114	9,91 (2,68)	9,29	(9,41; 10,40)	(5,3; 18,4)
Monat 12	108	10,18 (2,42)	9,66	(9,72; 10,64)	(4,6; 17,8)	113	9,68 (2,46)	9,21	(9,23; 10,14)	(4,9; 17,6)

Quellen: Tab. 1009.1.1003.1 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
KI: Konfidenzintervall, Max.: Maximum, Min.: Minimum, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Der Anteil der auswertbaren Patienten für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Anteil auswertbarer Patienten für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr

CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Total**
Zeitpunkt	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Monat 3	109/109 (100 %)	114/115 (99,1 %)	223/224 (99,6 %)
Monat 6	108/109 (99,1 %)	114/115 (99,1 %)	222/224 (99,1 %)
Monat 9	108/109 (99,1 %)	114/115 (99,1 %)	222/224 (99,1 %)
Monat 12	108/109 (99,1 %)	113/115 (98,3 %)	221/224 (98,7 %)
Quellen: Tab. 1009.1.1002.1 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe			

Der Anteil der auswertbaren Patienten lag sowohl unter Somatrogon als auch unter Genotropin zu allen Erhebungszeitpunkten bis zum Zeitpunkt 12 Monate über 98 %. Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen konnte über den gesamten Erhebungszeitraum nicht festgestellt werden. Im Somatrogon-Arm lag die Beobachtunsgdauer für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit im Mittel bei 372,9 Tagen (SD: 10,3), im Genotropin-Arm bei 371,4 Tagen (SD: 10,81).

Nachfolgend werden die Ergebnisse für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung mit multipler Imputation und ohne Imputation in Tabelle 4-21 und die MMRM Analyse in Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**		**Genotropin (N=115)**		**LS Mean Diff (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert**
	n	**MW (SE)**	**n**	**MW (SE)**		
Maßgebliche Analyse						
Morbidität: Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten Behandlung - RCT **MI-Methode: FCS mit MNAR-Annahme**						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	10,10 (0,268)	115	9,78 (0,247)	0,33 (0,289) [-0,24; 0,89] p=0,259	0,12 (0,133) [-0,14; 0,38] p=0,3711
Sensitivitätsanalysen						
MI-Methode: FCS mit MNAR-Annahme						
Per-Protocol-Set (ANCOVA)	103	10,12 (0,276)	110	9,88 (0,254)	0,24 (0,300) [-0,34; 0,83] p=0,4155	0,09 (0,137) [-0,18; 0,36] p=0,5149
MI-Methode: Monotone Methode mit MNAR-Annahme						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	10,09 (0,268)	115	9,77 (0,247)	0,32 (0,289) [-0,24; 0,89] p=0,2656	0,12 (0,133) [-0,15; 0,38] p=0,3783
MI-Methode: Monotone Methode mit MNAR-Annahme						
Per-Protocol-Set (ANCOVA)	103	10,11 (0,276)	110	9,87 (0,255)	0,24 (0,301) [-0,35; 0,83] p=0,4262	0,09 (0,137) [-0,18; 0,36] p=0,5248
LHCF						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	10,04 (0,283)	115	9,67 (0,259)	0,36 (0,306) [-0,24; 0,96] p=0,2387	0,13 (0,133) [-0,14; 0,39] p=0,3473
Beobachtete Werte						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	108	10,12 (0,267)	113	9,77 (0,246)	0,34 (0,289) [-0,22; 0,91] p=0,234	0,13 (0,134) [-0,14; 0,39] p=0,3444

Quellen: Tab. 1009.1.1004.1, Tab. 1009.1.1004.2, Tab. 1009.1.1004.3, Tab. 1009.1.1004.4, Tab. 1009.1.1004.5, Tab. 1009.1.1004.6 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

Die mittlere Differenz, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des ANCOVA-Modells mit Kovariablen für Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region sowie dem Baseline SDS analysiert.

ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, FCS: Fully Conditional Specification, KI: Konfidenzintervall, LHCF: Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße *(last height carried forward)*, LS: Least Squares, MNAR: Missing not at random, MW: Mittelwert, RCT: Randomized Controlled Trial, SE: Standardfehler *(standard error)*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität: MMRM Sensitivitätsanalyse zur annualisierten Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**	**Genotropin (N=115)**	**LS Mean Diff (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g (SE) [95 %-KI] p-Wert**
Full-Analysis-Set	**LS-Mean (SE) [95 %-KI]**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI]**		
Sensitivitätsanalyse				
MMRM Analyse*				
Monat 3	11,41 (0,425)	10,57 (0,406)		
Monat 6	10,65 (0,314)	10,12 (0,295)		
Monat 9	10,15 (0,291)	9,91 (0,271)		
Monat 12	9,99 (0,282)	9,66 (0,262)		
Gesamt	10,55 (0,301) [9,96; 11,14]	10,07 (0,281) [9,52; 10,62]	0,48 (0,316) [-0,14; 1,10] p=0,1280	0,16 (0,134) [-0,11; 0,42] p=0,2435

Quellen: Tab. 1009.1.1004.7 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

*Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet den zufälligen Effekt Zentrum sowie die festen Effekte Behandlung, Visite, den Interaktionsterm Behandlung*Visite, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest, Region sowie Körpergröße (berechnet in SDS) bei Therapiebeginn als Kovariablen.

N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

KI: Konfidenzintervall, LS: Least Squares, MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures, RCT: Randomized Controlled Trial, SE: Standardfehler

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Mittelwert der Wachstumsgeschwindigkeit im Somatrogon-Arm bei 10,10 cm/Jahr mit einer Standardabweichung von 0,268 und im Genotropin-Arm bei 9,78 cm/Jahr mit einer Standarbabweichung von 0,246. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (LS Mean Diff. [95 %-KI]: 0,33 [-0,24; 0,89] p=0,259 Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,12 [-0,14; 0,38] p=0,3711).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. Sowohl die Ergebnisse basierend auf dem *Full-Analysis-Set* mit verschiedenen Imputations-Methoden als auch die Analysen ohne Imputation (nur mit beobachteten Werten) resultierten in ähnlichen Ergebnissen wie die Hauptanalyse. In den Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Per-Protocol-Set wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Das primäre Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit einer wöchentlichen Somatrogon-Gabe gegenüber einer täglichen Behandlung mit Genotropin, wurde demnach erreicht.

Auch die MMRM-Analyse (LS Mean Diff. [95 %-KI]: 0,48 [-0,14; 1,10] p=0,1280; Hedges´ g [95 %-KI]: 0,16 [-0,11; 0,42] p=0,2435) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

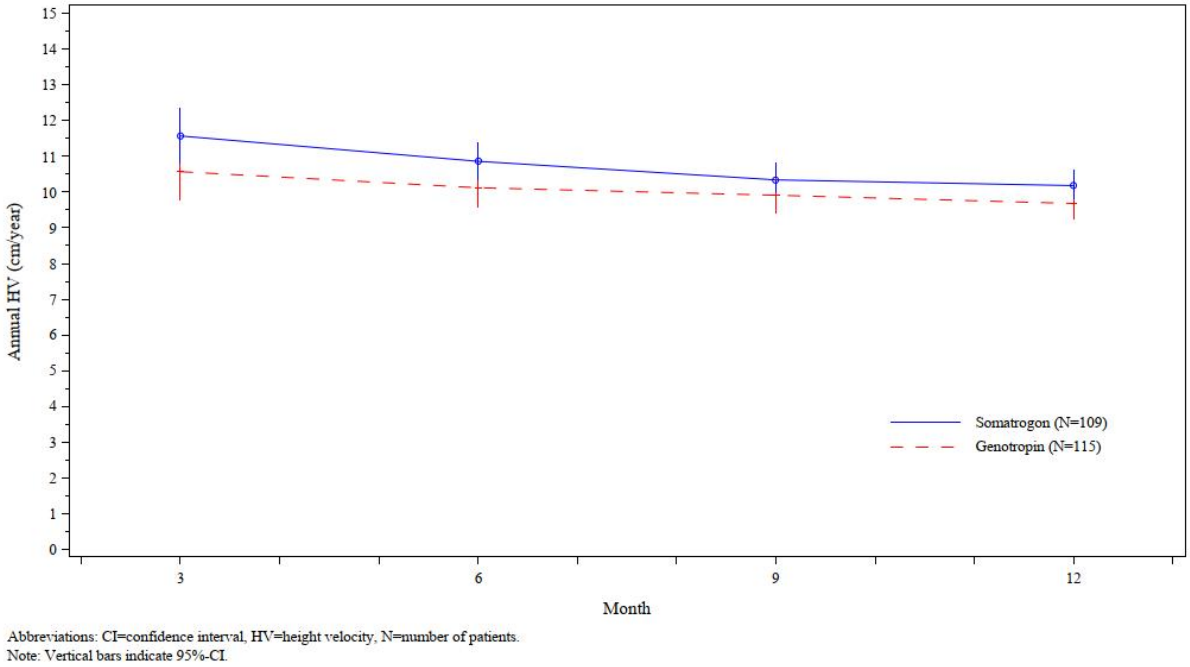


Abbildung 4-7. Verlaufskurven der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr)
Quelle: Abb. 1009.1.1003.1 in (50)

Die graphische Darstellung zeigt einen ähnlichen Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit für beide Behandlungsarme, mit etwas höheren Werten für den Somatrogon-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur 1 Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogon vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
CP-4-006 (C0311009)	<u>Definition</u> Der Standard Deviation Score (SDS) der Köpergröße wird entsprechend der Alters- und Geschlechtsstandards gelistet im 2000 CDC Growth Chart bestimmt (10). Die Formel zur Berechnung der veränderten Körpergröße lautet: Körpergröße SDS (z-Score) = $\frac{\frac{Height}{M}^{L}-1}{S\times L}$, mit L=Schiefe; M=Median; S=generalisierte Variationskoeffizienten. <u>Datenerhebung</u> Die Körpergröße (cm) wurde bei Beginn der Studie sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten gemessen, indem jeweils der Mittelwert von 3 aufeinanderfolgenden Messungen verwendet wurde. Die Messungen erfolgten durch geschultes Personal anhand eines kalibrierten Wand-Stadiometers. <u>Datenanalyse</u> *Maßgebliche Analyse anhand des Full-Analysis-Sets* Die Analyse der Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Behandlungen erfolgt im *Full-Analysis-Set* mittels ANCOVA. Das ANCOVA-Modell schließt Behandlung, Altersgruppe, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest, Region, Geschlecht und *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen ein. Fehlwerte werden über multiple Imputation (FCS Option mit Missing at Random[MAR]-Annahme) ersetzt. Außerdem wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz das Hedges' g (inkl. 95 %-KI basierend auf dem *Least Square Mean* [LSM] Schätzer) bestimmt. Zusätzlich werden folgende deskriptive Statistiken beschrieben: - Dauer des Beobachtungszeitraums (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Q1, Q3 und SD) - Absolute (beobachtete) Werte und die Änderung gegenüber Baseline zu Monat 12 (n, Mittelwert, Median, Q1, Q3 und SD) - Rücklaufquote (% Patienten mit fehlenden Werten, n, N n/N [%]) - Verlauf über die Zeit *Sensitivitätsanalysen* Als Sensitivitätsanalysen werden die Ergebnisse weiterer Analysen basierend auf multipler Imputation (monotone Methode mit MAR-Annahme basierend auf dem *Full-Analysis-Set*/FCS mit MAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-Set/ monotone Methode mit MAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-Set), auf Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße (*last height carried forward* [LHCF]) oder ohne Imputation dargestellt, um sicherzustellen, dass die für die Hauptanalyse durchgeführte multiple Imputation der fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

	Darüber hinaus erfolgt eine Analyse durch ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (*Mixed Effect Model Repeated Measures* [MMRM]). Das MMRM-Modell mit autoregressiver Kovarianz-Matrix erster Ordnung beinhaltet den zufälligen Effekt Zentrum sowie die festen Effekte Behandlung, Visite, den Interkationsterm Behandlung*Visite, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest, Region sowie *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen. Außerdem wird für die MMRM Analyse ebenfalls das Hedges' g (inkl. 95 %-KI basierend auf dem *Least Square Mean* [LSM] Schätzer) bestimmt. In die MMRM-Analyse gehen alle Zeitpunkte ein, zu denen die Körpergröße gemessen wurde (Monat 3, 6, 9, 12). Folgende Analysepopulationen werden herangezogen: Full-Analysis-Set, Per-Protocol-Set
ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, Cm: Zentimeter *(centimeter)*, FAS: Full-Analysis-Set, FCS: Fully Conditional Specification, KI: Konfidenzinterval, LHCF: Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße *(last height carried forward)*, LSM: Least sqare mean, MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures, MNAR: Missing not at random, SD: Standardabweichung *(standard deviation)*, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CP-4-006 (C0311009)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomized Controlled Trial, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand des *Full-Analysis-Sets* durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten, die randomisiert wurden. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Die Messungen wurden

durch geschultes Personal mit Hilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt, eine Verzerrung durch subjektive Erhebung kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie CP-4-006 (C0311009) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Beobachtete Werte der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS)

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**					**Genotropin (N=115)**				
	n	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min., Max.**	**n**	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min., Max.**
Änderung gegenüber *Baseline*										
Monat 3	109	0,31 (0,22)	0,26	(0,27; 0,35)	(-0,1; 1,1)	114	0,26 (0,21)	0,21	(0,22; 0,30)	(-0,2; 1,2)
Monat 6	108	0,55 (0,33)	0,46	(0,49; 0,62)	(-0,2; 2,4)	114	0,47 (0,31)	0,40	(0,41; 0,53)	(0,0; 1,7)
Monat 9	108	0,73 (0,44)	0,63	(0,65; 0,82)	(0,0; 3,0)	114	0,67 (0,41)	0,59	(0,60; 0,75)	(0,0; 2,0)
Monat 12	108	0,93 (0,55)	0,81	(0,83; 1,04)	(0,1; 3,9)	113	0,84 (0,51)	0,73	(0,75; 0,94)	(0,0; 2,6)

Quellen: Tab. 1009.1.1003.2 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
KI: Konfidenzintervall, Max.: Maximum, Min.: Minimum MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung *(standard deviation)*

Der Anteil der auswertbaren Patienten für den Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten ist in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Anteil auswertbarer Patienten für den Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS)

CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Total**
Zeitpunkt	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Monat 3	109/109 (100%)	114/115 (99,1%)	223/224 (99,6%)
Monat 6	108/109 (99,1%)	114/115 (99,1%)	222/224 (99,1%)
Monat 9	108/109 (99,1%)	114/115 (99,1%)	222/224 (99,1%)
Monat 12	108/109 (99,1%)	113/115 (98,3%)	221/224 (98,7%)
Quellen: Tab. 1009.1.1002.1 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe			

Der Anteil der auswertbaren Patienten lag sowohl unter Somatrogon als auch unter Genotropin zu allen Erhebungszeitpunkten bis zum Zeitpunkt 12 Monate über 98 %. Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen konnte über den gesamten Erhebungszeitraum nicht festgestellt werden. Im Somatrogon-Arm lag die Beobachtunsgdauer für den Endpunkt Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) im Mittel bei 372,9 Tagen (SD: 10,3), im Genotropin-Arm bei 371,4 Tagen (SD: 10,81).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**		**Genotropin (N=115)**		**LS Mean Diff (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g (SE) [95 %-KI] p-Wert**
	n	**MW (SE)**	**n**	**MW (SE)**		
Maßgebliche Analyse						
Morbidität: Änderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten - RCT						
MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	0,92 (0,051)	115	0,87 (0,047)	0,05 (0,055) [-0,06; 0,16] p=0,3878	0,09 (0,133) [-0,17; 0,35] p=0,4929
Sensitivitätsanalysen						
MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme						
Per-Protocol-Set (ANCOVA)	103	0,93 (0,053)	110	0,90 (0,048)	0,04 (0,057) [-0,08; 0,15] p=0,5317	0,07 (0,137) [-0,20; 0,34] p=0,6166
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	0,92 (0,051)	115	0,87 (0,047)	0,05 (0,055) [-0,06; 0,16] p=0,3942	0,09 (0,133) [-0,17; 0,35] p=0,499
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme						
Per-Protocol-Set (ANCOVA)	103	0,93 (0,053)	110	0,90 (0,048)	0,04 (0,057) [-0,08; 0,15] p=0,5385	0,07 (0,137) [-0,20; 0,34] p=0,6222
LHCF						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	109	0,91 (0,053)	115	0,86 (0,048)	0,05 (0,057) [-0,06; 0,16] p=0,397	0,09 (0,133) [-0,17; 0,35] p=0,4992
Beobachtete Werte						
Full-Analysis-Set (ANCOVA)	108	0,92 (0,051)	113	0,87 (0,047)	0,05 (0,056) [-0,06; 0,16] p=0,3907	0,09 (0,134) [-0,17; 0,36] p=0,4951

Quellen: Tab. 1009.1.1005.1, Tab. 1009.1.1005.2, Tab. 1009.1.1005.3, Tab. 1009.1.1005.4, Tab. 1009.1.1005.5, Tab. 1009.1.1005.6 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

Die mittlere Differenz, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des ANCOVA-Modells mit Kovariablen für Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Region sowie der *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, KI: Konfidenzintervall, LHCF: Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße *(last height carried forward)*, LS: Least Squares, MI-Methode: multiple Imputation, MNAR: Missing not at random, MW: Mittelwert, RCT: Randomized Controlled Trial; SDS: z-Score *(standard deviation score)*, SE: Standardfehler

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: MMRM Sensitivitätsanalyse zu Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Somatrogon (N=109)**	**Genotropin (N=115)**	**LS Mean Diff (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert**
Full-Analysis-Set	**LS-Mean (SE) [95%-KI]**	**LS-Mean (SE) [95%-KI]**		
Sensitivitätsanalyse				
MMRM*-Analyse				
Monat 3	0,30 (0,037)	0,27 (0,034)		
Monat 6	0,54 (0,037)	0,48 (0,034)		
Monat 9	0,72 (0,037)	0,69 (0,034)		
Monat 12	0,92 (0,037)	0,85 (0,034)		
Generell	0,50 (0,033) [0,43; 0,56]	0,46 (0,031) [0,40; 0,52]	0,03 (0,037) [-0,04; 0,11] p=0,3507	0,10 (0,134) [-0,16; 0,37] p=0,4535

Quellen: Tab. 1009.1.1005.7 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (50)

* Das MMRM-Modell mit autoregressiver Kovarianz-Matrix erster Ordnung beinhaltet den zufälligen Effekt Zentrum sowie die festen Effekte Behandlung, Visite, Altersgruppe, Geschlecht, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest, Region sowie *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen.

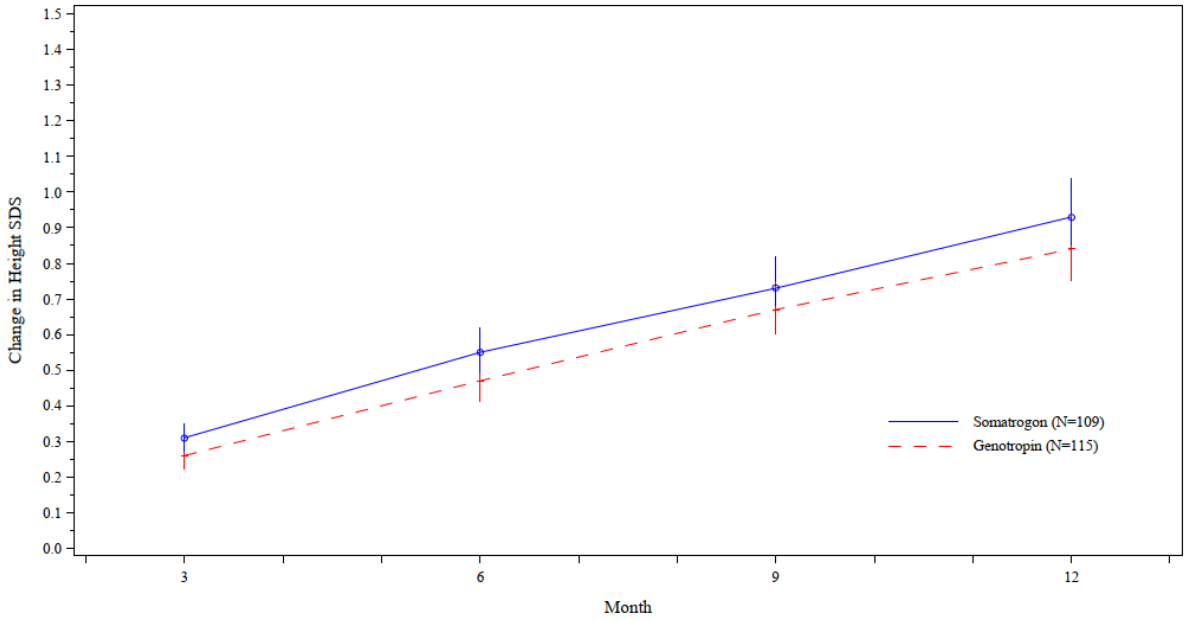
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

KI: Konfidenzintervall, LS: Least Squares Method, MMRM: Mixed effect model repeat measures, RCT: Randomized Controlled Trial, SE: Standardfehler

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Mittelwert der Veränderung der standardisierten Körpergröße im Somatrogon-Arm mit 0,92 SDS und einer Standardabweichung von 0,051 etwas höher als im Genotropin-Arm, in dem der Wert bei 0,87 SDS mit einer Standarbabweichung von 0,047 lag. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (LS Mean Diff. [95 %-KI]: 0,05 [-0,06; 0,16]; p=0,3878; Hedges´ g [95 %-KI]: 0,09 [-0,17; 0,35] p=0,4929).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. Sowohl die Ergebnisse basierend auf dem *Full-Analysis-Set* mit verschiedenen Imputations-Methoden als auch die Analysen ohne Imputation (nur mit beobachteten Werten) resultierten in ähnlichen Ergebnissen wie die Hauptanalyse. In den Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Per-Protocol-Set wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die MMRM-Analyse (LS Mean Diff. [95 %-KI]: 0,03 [-0,04; 0,11] p=0,3507; Hedges´ g [95 %-KI]: 0,10 [-0,16; 0,37] p=0,4535) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.



Abbreviations: CI=confidence interval, N=number of patients, SDS=standard deviation score.
Note: Vertical bars indicate 95%-CI.

Abbildung 4-8. Verlauf der Veränderung des standardisierten Körpergewichts (berechnet in SDS)
Quelle: Abb. 1009.1.1003.2 in (50)

Die graphische Darstellung zeigt einen ähnlichen Verlauf der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) für beide Behandlungsarme, mit etwas höheren Werten für den Somatrogon-Arm. Bei beiden Kurven steigt die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) im Laufe der Studie an.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogon vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des QoLISSY

Studie	Operationalisierung
CP-4-006 (C0311009)	Definition: Der QoLISSY Fragebogen ist ein validierter Fragebogen, der die Auswirkungen von Kleinwuchs auf Kinder aus der Perspektive des Kindes und der Eltern misst. In der Studie CP-4-006 (C0311009) fand bei Kindern und Jugendlichen > 7 Jahren eine direkte Befragung statt, während für jüngere Kinder die Eltern den Fragebogen ausfüllen. Das Hauptmodul besteht aus 22 Items, die sich 3 Dimensionen (physisch, sozial und emotional) zuordnen und zu einer Kerngesamtskala zusammenfassen lassen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität kleinwüchsiger Kinder abbildet. Die Kerngesamtskala wird aus der Summe der Mittelwerte der 3 Einzel-Dimensionen geteilt durch 3 berechnet. Alle Items beziehen sich auf den Zeitraum der letzten Woche bis zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens und werden mittels einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet. Alle Ergebnisse werden zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert auf der Skala einer höheren Lebensqualität entspricht (26, 27). Die physische Dimension erfasst in 6 Items die physikalischen Limitationen, die das Kind aufgrund des Kleinwuchses im Alltag erfährt. Die soziale Dimension erfasst in 8 Items den Einfluss des Kleinwuchses auf das Sozialleben des Kindes: Bemerkungen, Mobbing, Hänseleien, soziale Isolation, Gefühle der Ablehnung. Die emotionale Dimension erfasst in 8 Items die Gefühle und Emotionen des Kindes in Bezug auf den Kleinwuchs (Anderssein, Unsicherheit, Traurigkeit). Datenerhebung Der QoLISSY Fragebogen wurde bei Therapiebeginn und nach 12 Monaten ausgefüllt. Er sollte im Rahmen der Studie nur in den folgenden Ländern für die eine validierte Übersetzung vorliegt, angewendet werden: USA, Australien, Neuseeland, Belarus, Russland, Ukraine, UK, Spanien. *Maßgebliche Analyse* Die Kerngesamtskala des QoLISSY sowie die einzelnen Dimensionen der Kerngesamtskala (physich, sozial, emotional) werden wie folgt analysiert: *Analyse anhand des PRO-Analysis-Sets* Es werden Responderanalysen für Patienten mit Verbesserung in der jeweiligen Skala des QoLISSY durchgeführt. Eine Zunahme von ≥ 15 Punkten auf der Skala im Vergleich zum Ausgangswert wird dabei in Übereinstimmung mit den Vorgaben des IQWiG (8) als Verbesserung gewertet. Die Effektmaße der Endpunkte des QoLISSY und die entsprechenden 95 %-KI werden über generalisierte lineare Modelle (GLM) berechnet und adjustiert nach dem jeweiligen *Baseline*-Wert der entsprechenden Skala. Auf weitere Stratifizierungsfaktoren wurde aus Konvergenzgründen verzichtet. Fehlwerte werden über multiple Imputation (FCS Option mit MAR-Annahme) ersetzt.

	Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR) sowie das 95 %-KI (Binomialverteilung und Log als Link-Funktion), das Odds Ratio (OR) sowie das 95 %-KI (binomiale logistische Regression) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) sowie das 95 %-KI (Binomialverteilung mit Identity als Link-Funktion). Ein RR/OR größer als 1 zeigt einen Vorteil für Somatrogon an. *Sensitivitätsanalysen* Als Sensitivitätsanalysen werden die Ergebnisse weitere Responderanalysen basierend auf multipler Imputation (monotone Methode mit MAR-Annahme basierend auf dem PRO-Analysis-Set/ FCS Option mit MAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-PRO-Analysis-Set/ monotone Methode mit MAR-Annahme basierend auf dem Per-Protocol-PRO-Analysis-Set), auf Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße (*last height carried forward*, LHCF) oder ohne Imputation dargestellt, um sicherzustellen, dass die für die Hauptanalyse durchgeführte multiple Imputation der fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die Analyse der Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Behandlungen erfolgt mittels ANCOVA. Das ANCOVA-Modell schließt Behandlung, Altersgruppe, höhste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest, Region und *Baseline* Köpergröße (berechnet in SDS) als Kovariablen ein. Fehlwerte werden über multiple Imputation (FCS Option mit MAR-Annahme) ersetzt. Außerdem wird das Hedges' g (inkl. 95 %-KI basierend auf dem Least Square Mean [LSM] Schätzer) bestimmt. Zusätzlich werden folgende deskriptive Statistiken beschrieben: - Dauer des Beobachtungszeitraums (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Q1, Q3 und SD) - Absolute (beobachtete) Werte und die Änderung gegenüber Ausgangswert zu Monat 12 (n, Mittelwert, Median, Q1, Q3 und SD) - Rücklaufquote (% Patienten mit fehlenden Werten, n, N n/N [%]) - Verlauf über die Zeit Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: PRO-Analysis-Set, Per-Protocol-PRO-Analysis-Set Das PRO-Analysis-Sets schließt alle Patienten ein, die den Fragebogen zumindest zu *Baseline* ausgefüllt hatten. Das Per-Protocol-PRO-Analysis-Set besteht entsprechend aus allen Patienten des Per-Protocol-Sets, die den Fragebogen zumindest an *Baseline* ausgefüllt hatten.
ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, Cm: Zentimeter *(centimeter)*, FAS: Full-Analysis-Set, FCS: Fully Conditional Specification, HV: Wachstumsgeschwindigkeit *(height velocity)*, KI: Konfidenzinterval, LHCF: Fortschreiben der letzten beobachteten Körpergröße *(last height carried forward)*, LSM: least sqare mean, MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures, MNAR: Missing not at random, SD: Standardabweichung, SDS: Z-Score *(standard deviation score)*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CP-4-006 (C0311009)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randmized Controlled Trials						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der QoLISSY sollte im Rahmen der Studie nur in den folgenden Ländern mittels einer validierten Übersetzung angewendet werden: USA, Australien, Neuseeland, Belarus, Russland, Ukraine, UK, Spanien. Die Analysen wurden anhand des PRO-Analysis-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten, die den Fragebogen zumindest an *Baseline* ausgefüllt hatten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY (Gesamtscore, physische Dimension, soziale Dimension und emotionale Dimension) nicht identifiziert werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung des Gesundheitszustands durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Studie CP-4-006 (C0311009) als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des QoLISSY - PRO Analysis-Set

Studie: CP-4-006 (C0311009) **Population: PRO Analysis Set** **Rücklaufquoten QoLISSY**	**Hauptanalyse**		
	Somatrogon	**Genotropin**	**Total**
Zeitpunkt	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**

Baseline	54/54 (100)	63/63 (100)	117/117 (100)
Monat 12	49/54 (90,7)	59/63 (93,7)	108 /117 (92,3)
Quellen: Tab. 1009.1.3002.1 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe PRO: Patientenberichtete Endpunkte *(Patient Reported Outcome)*, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth			

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Pro-Analysis-Set lag nach 12 Monaten in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Die mittelere Beobachtungsdauer im Somatrogon-Arm lag bei 339,8 Tagen (SD: 102,89) und im Genotropin-Arm bei 350,0 Tage (SD: 89,21).

Tabelle 4-32: Absolute (beobachtete) Werte und die Änderung gegenüber *Baseline* zu Monat 12

Studie: CP-4-006 (C0311009) PRO-Analysis Set	**Somatrogon**					**Genotropin**				
	n	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min, Max**	**n**	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min, Max**
Kerngesamtskala										
Absolute (beobachtete) Werte										
Baseline	54	61,60 (20,56)	64,41	(55,99; 67,21)	(0,0; 93,4)	63	58,12 (20,00)	59,03	(53,09; 63.16)	(11,8; 93,8)
Monat 12	49	72,88 (17,52)	76,74	(67,85; 77,92)	(12,2; 100,0)	59	66,73 (20,93)	72,57	(61,27; 72.18)	(11,1; 96,5)
Änderungen gegenüber Baseline										
Monat 12	49	11,43 (18,19)	10,42	(6,21; 16,66)	(-31,9;.74,3)	59	8,13 (14,78)	7,99	(4,28; 11,98)	(-23,3; 47,9)
Physische Dimension										
Absolute (beobachtete) Werte										
Baseline	54	59;57 (21,27)	60,42	(53,76; 65.37)	(0,0; 95,8)	63	55,49(21.65)	58,33	(50,04; 60,94)	(4,2; 91,7)
Monat 12	49	71,94(19,61)	75,00	(66,31; 77,57)	(8,3; 100,0)	59	65,54(22,09)	70,83	(59,78; 71,29)	(8,3; 95,8)
Änderungen gegenüber *Baseline*										
Monat 12	49	12,84 (19,94)	12,50	(7,11; 18,57)	(-37,5; 66,7)	59	9,82(18,22)	8,33	(5,07; 14,57)	(-41,7; 50,0)
Soziale Dimension										
Absolute (beobachtete) Werte										
Baseline	54	62,09 (22,14)	65,63	(56,05; 68,14)	(0,0; 96,9)	63	58,83 (21,18)	59,38	(53,50; 64,16)	(3,1; 96,9)
Monat 12	49	73,15 (19,04)	78,13	(67,68; 78.62)	(18.8; 100,0)	59	66,26 (23,41)	71,88	(60,16; 72,36)	(12,5; 96,9)
Änderungen gegenüber *Baseline*										
Monat 12	49	11,10 (21,74)	12,50	(4,85; 17,34)	(-34,4; 71,9)	59	6,67 (18,61)	6,25	(1,82; 11,52)	(-25,0; 46,9)
Emotionale Dimension										
Absolute (beobachtete) Werte										
Baseline	54	63,14 (24,46)	65,63	(56,46; 69,81)	(0,0; 100,0)	63	60,06 (24,24)	59,38	(53,95; 66,16)	(0,0; 100,0)

Studie: CP-4-006 (C0311009) **PRO-Analysis Set**	**Somatrogon**					**Genotropin**				
	n	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min, Max**	**n**	**MW (SD)**	**Median**	**95 %-KI**	**Min, Max**
Monat 12	49	73,56 (19,52)	75,00	(67,95; 79,17)	(6,3; 100,0)	59	68,38 (22,40)	75,00	(62,54; 74,22)	(3.1; 100,0)
Änderungen gegenüber *Baseline*										
Monat 12	49	10,36 (20,75)	9,38	(4,40; 16,32)	(-28,1; 84,4)	59	7,91 (17,57)	6,25	(3,33; 12,49)	(-28,1; 50,0)

Quellen: Tab. 1009.1.3003.1, Tab. 1009.1.3003.2, Tab. 1009.1.3003.3, Tab. 1009.1.3003.4 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis

KI: Konfidenzintervall, Max.: Maximum, Min.: Minimum, MW: Mittelwert, PRO: Patientenberichtete Endpunkte *(Patient Reported Outcome)*, SD: Standardabweichung *(Standard Deviation)*

Tabelle 4-33: Ergebnisse der maßgeblichen Analyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009) **Population: PRO-Analysis-Set, Per-Protocol-PRO-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n/N (%)	**n/N (%)**			
Maßgebliche Analyse					
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, Kerngesamtskala: Verbesserung zu Monat 12 mit dem Schwellenwert 15 Punkte – MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	14/59 (23,7 %)	1,425 [0,812; 2,502] 0,2175	1,988 [0,804; 4,916]	0,115* [-0,059; 0,290]
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, physische Dimension: Verbesserung zu Monat 12 mit dem Schwellenwert 15 Punkte – MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	22/49 (44,9 %)	25/59(42,4 %)	1,104 [0,743; 1,640] 0,6240	1,259 [0,558; 2,841]	0,025 [-0,157; 0,207]
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, soziale Dimension: Verbesserung zu Monat 12 mit dem Schwellenwert 15 Punkte – MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	21/49 (42,9 %)	20/59 (33,9 %)	1,154 [0,829; 1,606]* 0,3948	1,792 [0,752; 4,271]	0,108* [-0,074; 0,289]
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY, emotionale Dimension: Verbesserung zu Monat 12 mit dem Schwellenwert 15 Punkte – MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	18/59 (30,5 %)	1,034 [0,947; 1,130]* 0,4566	1,489 [0,587; 3,779]	0,056* [-0,126; 0,239]

Quellen: Tab. 1009.1.3005.1, Tab. 1009.1.3005.2, Tab. 1009.1.3005.3, Tab. 1009.1.3005.4 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

* Modell hatte Konvergenzprobleme

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, FCS: Fully Conditional Specification, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, MI-Methode: Multiple Imputation, MAR: Missing at random, PRO: Patientenberichtete Endpunkte *(Patient Reported Outcome)*, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CP-4-006 (C0311009) **Population: PRO-Analysis-Set, Per-Protocol-PRO-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n/N (%)	**n/N (%)**			
Sensitivitätsanalysen (Kerngesamtskala)					
MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	17/47 (36,2 %)	14/58 (24,1 %)	1,434 [0,817; 2,517] 0,2091	2,013 [0,809; 5,006]	0,121* [-0,055; 0,298]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	14/59 (23,7 %)	1,419 [0,811; 2,483] 0,2199	1,992 [0,810; 4,898]	0,114* [-0,059; 0,288]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	17/47 (36,2 %)	14/58 (24,1 %)	1,426 [0,819; 2,486] 0,2101	2,012 [0,817; 4,954]	0,120* [-0,055; 0,295]
LOCF					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	14/59 (23,7 %)	1,470 [0,828; 2,608] 0,1885	1,874 [0,783; 4,483]	0,106* [-0,061; 0,273]
Beobachtete Werte					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	14/59 (23,7 %)	1,465 [0,830; 2,584] 0,1876	2,013 [0,821; 4,938]	0,119* [-0,057; 0,295]
Sensitivitätsanalysen (physische Dimension)					
MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	22/47 (46,8 %)	25/58(43,1 %)	1,120 [0,755; 1,660] 0,5746	1,290 [0,568; 2,931]	0,035 [-0,152; 0,221]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					

PRO-Analysis-Set	22/49 (44,9 %)	25/59(42,4 %)	1,103 [0,745; 1,633] 0,6242	1,264 [0,563; 2,838]	0,024 [-0,155; 0,204]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	22/47 (46,8 %)	25/58(43,1 %)	1,118 [0,758; 1,650] 0,5731	1,295 [0,574; 2,919]	0,034 [-0,149; 0,217]
LOCF					
PRO-Analysis-Set	22/49 (44,9 %)	25/59(42,4 %)	1,119 [0,747; 1,676] 0,5861	1,182 [0,543; 2,572]	0,011 [-0,162; 0,183]
Beobachtete Werte					
PRO-Analysis-Set	22/49 (44,9 %)	25/59(42,4 %)	1,112 [0,752; 1,645] 0,5956	1,245 [0,556; 2,786]	0,021 [-0,160; 0,202]
Sensitivitätsanalysen (soziale Dimension)					
MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	21/47 (44,7 %)	20/58 (34,5 %)	1,146 [0,836; 1,572]* 0,3959	1,837 [0,762; 4,429]	0,113* [-0,072; 0,299]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	21/49 (42,9 %)	20/59 (33,9 %)	1,154 [0,825; 1,613]* 0,4025	1,766 [0,747; 4,175]	0,105* [-0,076; 0,286]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	21/47 (44,7 %)	20/ 58 (34,5 %)	1,151 [0,831; 1,595]* 0,3974	1,802 [0,760; 4,277]	0,111* [-0,073; 0,295]
LOCF					
PRO-Analysis-Set	21/49 (42,9 %)	20 / (33,9 %)	1,320 [0,820; 2,123]* 0,2527	1,621 [0,713; 3,686]	0,098* [-0,072; 0,269]
Beobachtete Werte					
PRO-Analysis-Set	21/49 (42,9 %)	20/ 59 (33,9 %)	1,189 [0,812; 1,742]* 0,3744	1,801 [0,758; 4,276]	0,112* [-0,072; 0,297]
Sensitivitätsanalysen (emotionale Dimension)					

MI-Methode: FCS mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	17/47 (36,2 %)	18/58 (31,0 %)	1,035 [0,948; 1,130]* 0,4462	1,504 [0,590; 3,835]	0,060* [-0,123; 0,242]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	18/59 (30,5 %)	1,035 [0,961; 1,113]* 0,3639	1,476 [0,584; 3,730]	0,055* [-0,127; 0,238]
MI-Methode: Monotone Methode mit MAR-Annahme					
Per-Protocol-PRO-Analysis-Set	17/47 (36,2 %)	18/58 (31,0 %)	1,035 [0,962; 1,113]* 0,3565	1,491 [0,584; 3,805]	0,059* [-0,124; 0,242]
LOCF					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	18/59 (30,5 %)	1,038 [1,038; 1,038]* -	1,375 [0,568; 3,332]	0,051* [-0,134; 0,236]
Beobachtete Werte					
PRO-Analysis-Set	17/49 (34,7 %)	18/59 (30,5 %)	1,038 [1,038; 1,038]* -	1,515 [0,601; 3,818]	0,059* [-0,129; 0,246]

Quellen: Tab.1009.1.3006.1, Tab. 1009.1.3006.2, Tab. 1009.1.3006.3, Tab. 1009.1.3006.4, Tab. 1009.1.3007.1, Tab. 1009.1.3007.2, Tab. 1009.1.3007.3, Tab. 1009.1.3007.4, Tab. 1009.1.3008.1, Tab. 1009.1.3008.2, Tab. 1009.1.3008.3, Tab. 1009.1.3008.4, Tab. 1009.1.3009.1, Tab. 1009.1.3009.2, Tab. 1009.1.3009.3, Tab. 1009.1.3009.4, Tab. 1009.1.3010.1, Tab. 1009.1.3010.2, Tab. 1009.1.3010.3, Tab. 1009.1.3010.4 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

* Modell hatte Konvergenzprobleme

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, FCS: Fully Conditional Specification, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, MI-Methode: Multiple Imputation, MAR: Missing at random, PRO: Patientenberichtete Endpunkte *(Patient Reported Outcome)*, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial

Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ANCOVA

Studie: CP-4-006 (C0311009) Population: PRO Analysis-Set	**Somatrogon**		**Genotropin**		**LS Mean Diff (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g (SE) [95 %-KI] p-Wert**
	n	**MW (SE)**	**n**	**MW (SE)**		
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Monat 12						
Gesamt (ANCOVA)	54	11,04 (2,677)	63	6,99 (2,311)	4,05 (2,992) [-1,81; 9,92] p=0,1759	0,21 (0,185) [-0,15; 0,58] p=0,2532
Physische Dimension (ANCOVA)	54	11,94 (3,059)	63	7,83 (2,635)	4,11 (3,408) [-2,57; 10,79] p=0,2283	0,19 (0,185) [-0,18; 0,55] p=0,3097
Soziale Dimension (ANCOVA)	54	11,79 (3,230)	63	6,47 (2,796)	5,31 (3,625) [-1,79; 12,42] p=0,1428	0,23 (0,185) [-0,14; 0,60] p=0,2154
Emotionale Dimension (ANCOVA)	54	9,20 (2,842)	63	6,14 (2,459)	3,06 (3,186) [-3,18; 9,31] p=0,3365	0,15 (0,185) [-0,21; 0,52] p=0,4151

Quellen: Tab. 1009.1.3004.1, Tab. 1009.1.3004.2, Tab. 1009.1.3004.3, Tab. 1009.1.3004.4 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (C0311009) (50)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ANCOVA: Kovarianzanalyse *(Analysis of Covariance)*, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Squares, MW: Mittelwert, PRO: Patientenberichtete Endpunkte *(Patient Reported Outcome)*, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial, SE: Standardfehler

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Mittelwert der Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei den absoluten (beobachteten) Werten im Somatrogon-Arm in allen Skalen über dem Mittelwert der Änderung im Genotropin-Arm.

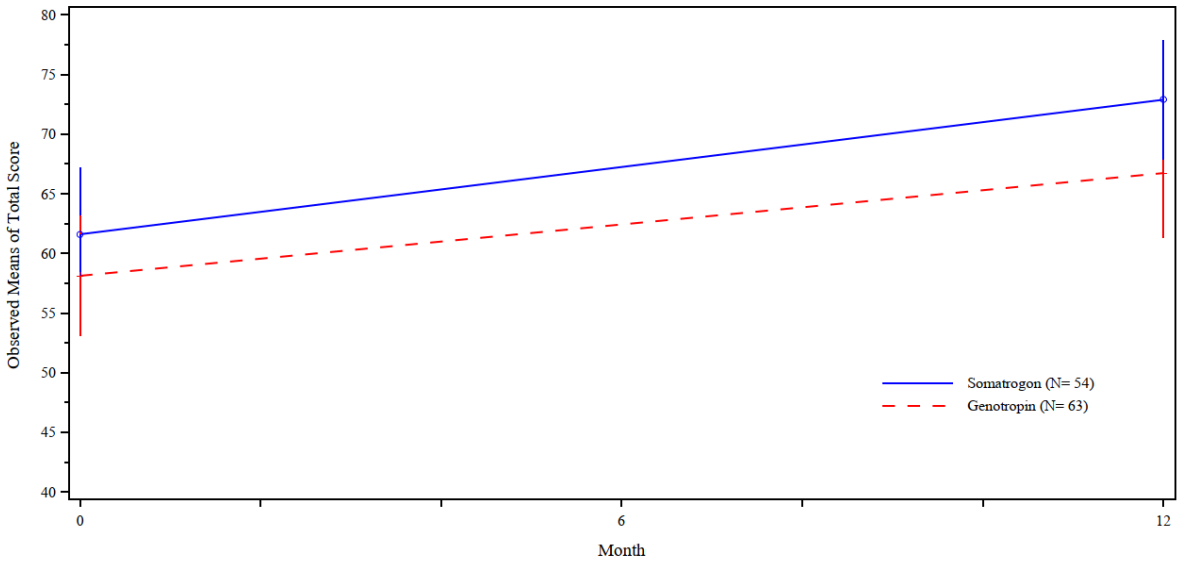
Die Responderanalyse zeigte basierend auf der QoLISSY Kerngesamtskala, dass für 34,7 % der Patienten im Somatrogon-Arm eine Verbesserung vorlag gegenüber 23,7 % der Patienten im Genotropin-Arm. Eine Verbesserung der physischen Dimension erreichten 44,9 % der Patienten im Somatrogon-Arm gegenüber 42,4 % der Patienten im Genotropin-Arm, eine Verbesserung der sozialen Dimension erreichten 42,9 % (Somatrogon-Arm) gegenüber 33,9 % (Genotropin-Arm) und eine Verbesserung der emotionalen Dimension erreichten 34,7 % (Somatrogon-Arm) gegenüber 30,5 % (Genotropin-Arm). Der Unterschied war weder für die Kerngesamtskala noch in den drei Dimensionen statistisch signifikant.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. Sowohl die Ergebnisse basierend auf dem *PRO-Analysis-Set* mit verschiedenen Imputations-Methoden als auch die Analysen ohne Imputation (nur mit beobachteten Werten) resultierten in ähnlichen Ergebnissen wie die Hauptanalyse. In den Sensitivitätsanalysen basierend auf dem *Per-*

Protocol-PRO-Analysis-Set wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

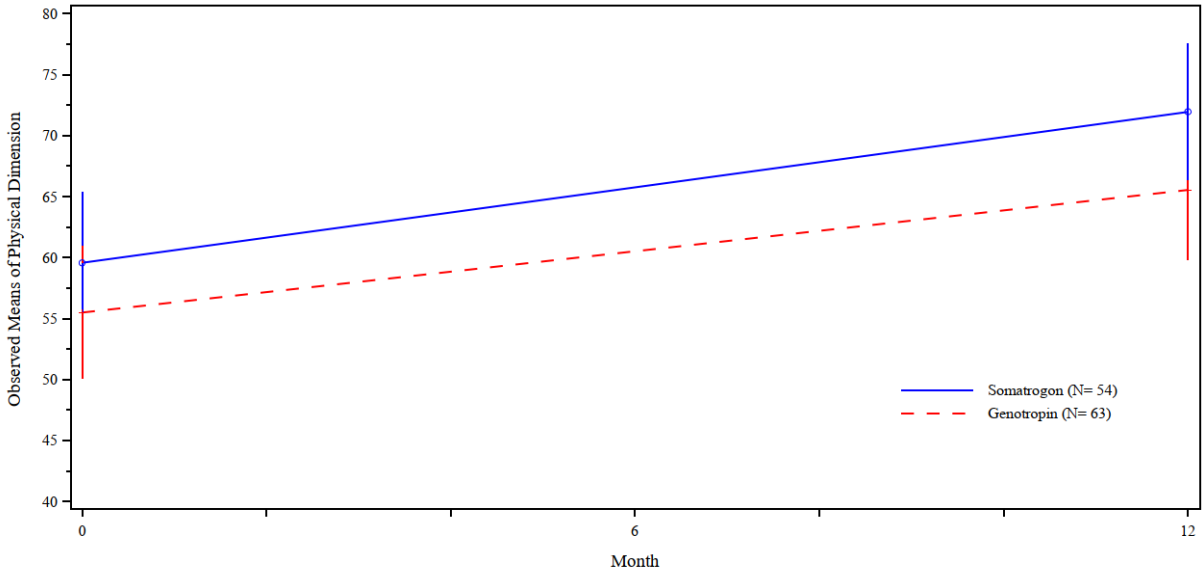
Das primäre Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit einer wöchentlichen Somatrogon-Gabe gegenüber einer täglichen Behandlung mit Genotropin, wurde demnach erreicht.

Auch die ANCOVA-Analyse zeigte weder für die Kerngesamtskala (LS Mean Diff. [95 %-KI]: 4,05 [-1,81; 9,92] p=0,1759; Hedges´ g [95 %-KI]: 0,21 [-0,15; 0,58] p=0,2532) noch für die drei Dimensionen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.



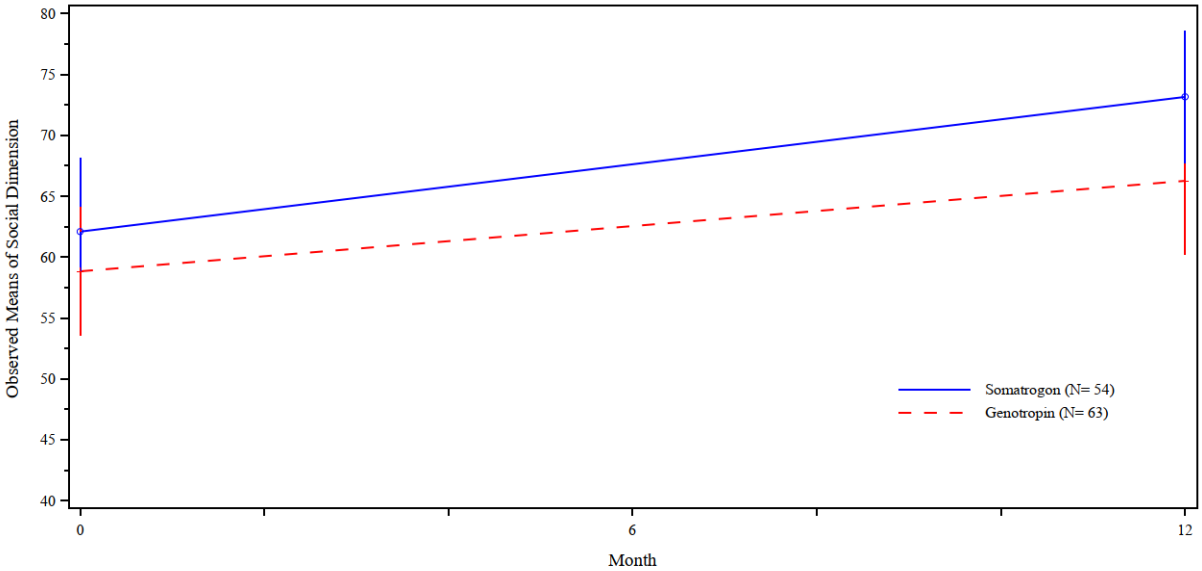
Abbreviations: N=number of patients of PRO Analysis Set, PRO=patient reported outcome, QoLISSY=quality of life in short stature youth.
Note: Vertical bars indicate 95%-confidence interval. Month 0 is Baseline.

Abbildung 4-9. Verlaufskurven des QoLISSY Gesamt
Quelle: Abb. 1009.1.3003.1 in (51)



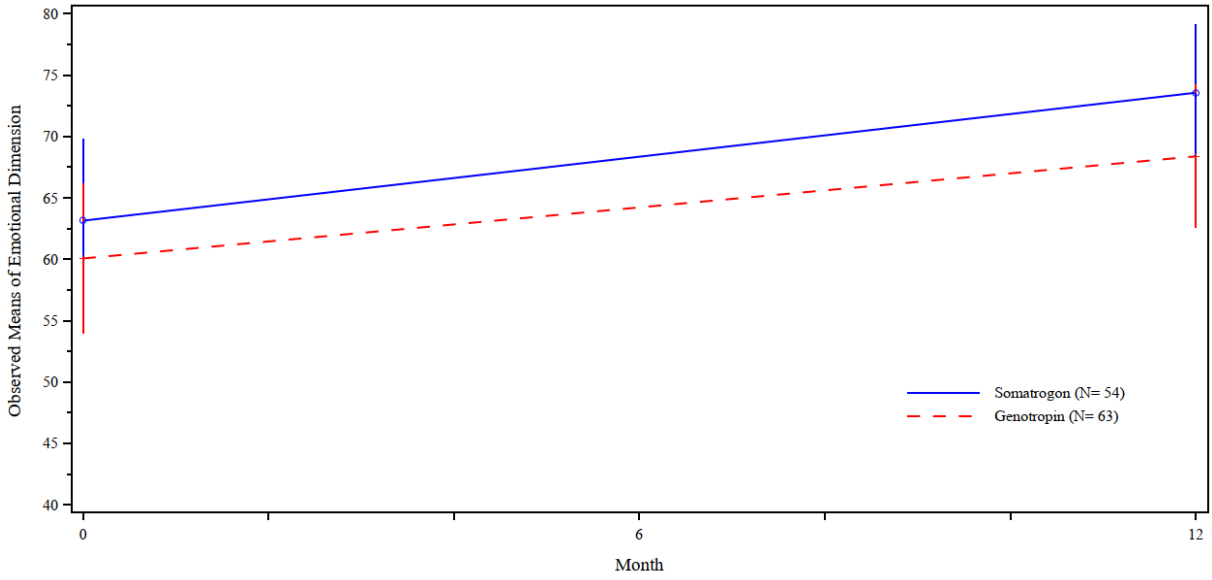
Abbreviations: N=number of patients of PRO Analysis Set, PRO=patient reported outcome, QoLISSY=quality of life in short stature youth.
Note: Vertical bars indicate 95%-confidence interval. Month 0 is Baseline.

Abbildung 4-10. Verlaufskurve des QoLISSY, physische Dimension
Quelle: Abb. 1009.1.3003.2 in (51)



Abbreviations: N=number of patients of PRO Analysis Set, PRO=patient reported outcome, QoLISSY=quality of life in short stature youth.
Note: Vertical bars indicate 95%-confidence interval. Month 0 is Baseline.

Abbildung 4-11. Verlaufskurve des QoLISSY, soziale Dimension
Quelle: Abb. 1009.1.3003.3 in (51)



Abbreviations: N=number of patients of PRO Analysis Set, PRO=patient reported outcome, QoLISSY=quality of life in short stature youth.
Note: Vertical bars indicate 95%-confidence interval. Month 0 is Baseline.

Abbildung 4-12. Verlaufskurve des QoLISSY, emotionale Dimension
Quelle: Abb. 1009.1.3003.4 in (51)

Die graphische Darstellung zeigt für beide Behandlungsarme einen ähnlichen Verlauf der vier QoLISSY Skalen, mit etwas höheren Werten für den Somatrogon-Arm. Bei beiden Kurven steigen jeweils die Skalenwerte im Laufe der Studie an, im Somatrogon-Arm geringfügig stärker.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogon vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von UE – RCT

Studie	Operationalisierung
CP-4-006 (C0311009)	Die Verträglichkeit wurde anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrads; leichten bis moderaten UE; schweren UE; schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE); UE, die zumTherapieabbruch führten; UE, die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führen und anhand des Auftretens von spezifischen UE (AESI) bewertet. Dabei wurden UE gemäß MedDRA Klassifikationssystem (Version 22.0) dokumentiert. Die Erhebung der UE erfolgte ab *Baseline* bis hin zu 1 Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation (*Safety Follow-up*) für Patienten, die nicht in die open-label Verlängerungsstudie (*long-term open-label extension*, LT-OLE) aufgenommen wurden. Folgende Ereignisse werden dargestellt: <u>Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads</u> - Gesamtrate - Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind <u>Leichte bis moderate UE</u> - Gesamtrate - Häufige leichte bis moderate UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind <u>schwere UE</u> - Gesamtrate - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind <u>schwerwiegende UE (SUE)</u> - Gesamtrate - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind <u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> - Gesamtrate - Darstellung nach SOC und PT <u>UE, die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten</u> - Gesamtrate <u>Spezifische UE</u> Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden aus den klassenbasierten potenziellen, identifizierten Risiken in Bezug auf Somatrogon haltige Produkte ausgewählt.

	Für jede AESI Kategorie wurden verwandte Bergriffe in vorher definierten Gruppen von Ereignissen zusammengefasst.
	- Reaktionen an der Injektionsstelle
	- Immunogenität
	- Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels
	- Neoplasien
	- Pankreatitis
	- Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion
	- Intrakranielle Blutung und intrakranielles Aneurysma
	- Intrakranielle Hypertonie
	- Kortisolveränderungen
	- Epiphysenerkrankungen
	- Andere nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse, die während der Sicherheitsprüfung identifiziert wurden:
	  o Athralgie
	  o Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität)
	  o Erhöhte Proteinkinase (speziell Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)
	  o Ödem
	
	<u>Datenanalyse:</u>
	Maßgebliche Analyse anhand des Safety-Analysis-Sets:
	Für die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens 1 Ereignis dargestellt. Es wurden keine Ereignisse identifiziert, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden konnten.
	Für spezifische UE jeglichen Schweregrads, schwere spezifische UE und schwerwiegende spezifische UE wurden ebenfalls jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens 1 Ereignis dargestellt.
	Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet (stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Region und höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest). Als Effektschätzer werden das stratifizierte RR, das stratifizierte OR sowie die stratifizierte RD (berechnet mittels Logit-Methode und Nullzellenkorrektur) inkl. 95 %-KI (berechnet mittels Wald-Approximation) dargestellt.
	
	Folgende Analysepopulation wurde herangezogen:
	Safety-Analysis-Set

HLGT: Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Term*) nach MedDRA, HLT: Begriffe hoher Ebene (*High Level Term*) nach MedDRA, Inkl.: Inklusive, LLT: Begriffe niedrigster Ebene (*Lowest Level Term*) nach MedDRA, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen *(Standardised MedDRA Queries)*, SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class)* nach MedDRA, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CP-4-006 (C0311009)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig[a]

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die SUE

ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SUE: Schwerwigendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand aller Patienten aus dem Safety-Analysis-Set, also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens 1 Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde, durchgeführt. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 1 Monat danach berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Verträglichkeit nicht identifiziert werden. Insbesondere hinsichtlich der SUE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Daher kann trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE nicht beeinflusst. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE, der schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte in der Studie CP-4-006 (C0311009) daher als hoch eingestuft, während für die SUE von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CP-4-006 (C0311009) **Safety-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt Verträglichkeit						
UE jeglichen Schweregrads	95/109 (87,2 %)	97/115 (84,3 %)	1,099 [0,958; 1,261]	1,436 [0,642; 3,211]	0,053 [-0,039; 0,145]	0,2619
Leichte bis moderate UE	95/109 (87,2 %)	95/115 (82,6 %)	1,096 [0,985; 1,219]	1,503 [0,688; 3,287]	0,063 [-0,031; 0,156]	0,1937
Schwere UE	9/109 (8,3 %)	6/115 (5,2 %)	1,905 [0,792; 4,584]	2,069 [0,675; 6,339]	0,042 [-0,027; 0,110]	0,2126
SUE	3/109 (2,8 %)	2/115 (1,7 %)	1,988 [0,453; 8,723]	2,294 [0,401; 13,110]	0,023 [-0,014; 0,060]	0,2287
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/109 (0,9 %)	0/115 (0,0 %)	6,000 [0,309; 116,61]	9,000 [0,270; 299,86]	0,014 [-0,009; 0,036]	0,1266
UE, die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten	3/109 (2,8 %)	2/115 (1,7 %)	1,588 [0,493; 5,119]	1,230 [0,164; 9,203]	0,005 [-0,026; 0,037]	0,7432

Quellen: Tab. 1009.1.2001.1; Tab. 1009.1.2001.2; Tab. 1009.1.2001.3; Tab. 1009.1.2001.4; Tab 1009.1.2001.5; Tab. 1009.1.2001.6 in den Zusatzanalysen für die Studie CP-4-006 (52)

Die Ermittlung des RR und OR inkl. 95 %-KI erfolgte mittels der Logit-Methode bei Nullzellenkorrektur. Die stratifizierte Testung (p-Wert) erfolgte mittels eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RCT: Randomized Controlled Trial, RR: Relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, Vs.: Versus

Gesamtrate UE

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag im Somatrogon-Arm bei 87,2 % und im Genotropin-Arm bei 84,3 %. Die Gesamtrate der leichten bis moderaten UE ist fast identisch, sie lag im Somatrogon-Arm ebenfalls bei 87,2 % und im Genotropin-Arm bei 82,6 %. Insgesamt traten nur wenige schwere UE auf: 8,3 % im Somatrogon-Arm und 5,2 % im Genotropin-Arm. SUE traten lediglich bei 2,8 % der Patienten im Somatrogon-Arm und bei 1,7 % der Patienten im Genotropin-Arm auf. Ebenso war der Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, sehr gering. Lediglich 1 Patient (0,9 %) im Somatrogon-Arm musste die Therapie aufgrund eines UE abbrechen, während im Genotropin-Arm kein UE zu einem Therapieabbruch führte. Der Anteil der Patienten mit einem UE, die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten, lag im Somatrogon-Arm bei 2,8 % und im Genotropin-Arm bei 1,7 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist für keine der oben genannten Gesamtraten statistisch signifikant.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für die UE jeglichen Schweregrads auf SOC und PT-Ebene in der Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrads (mindestens ≥ 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten) nach SOC- und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Verträglichkeit						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
	12/109 (11,0 %)	15/115 (13,0 %)	0,840 [0,438; 1,609]	0,813 [0,342; 1,935]	-0,027 [-0,116; 0,062]	0,5494
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
	20/109 (18,3 %)	23/115 (20,0 %)	0,813 [0,486; 1,359]	0,819 [0,389; 1,723]	-0,033 [-0,132; 0,067]	0,5250
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	54/109 (49,5 %)	38/115 (33,0 %)	1,483 [1,103; 1,994]	2,223 [1,131; 4,370]	0,179 [0,060; 0,298]	**0,0043**
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)						
	43/109 (39,4 %)	29/115 (25,2 %)	1,371 [1,015; 1,851]	1,921 [1,003; 3,678]	0,145 [0,024; 0,266]	**0,0208**
Fieber (PT)						
	18/109 (16,5 %)	16/115 (13,9 %)	1,416 [0,849; 2,362]	1,376 [0,607; 3,120]	0,034 [-0,054; 0,122]	0,4527
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
	59/109 (54,1 %)	56/115 (48,7 %)	1,170 [0,912; 1,502]	1,370 [0,744; 2,522]	0,080 [-0,046; 0,206]	0,2218
Nasopharyngitis (PT)						
	25/109 (22,9 %)	29/115 (25,2 %)	0,802 [0,506; 1,270]	0,802 [0,408; 1,577]	-0,023 [-0,140; 0,093]	0,6938
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	9/115 (7,8 %)	1,220 [0,632; 2,353]	1,604 [0,659; 3,903]	0,051 [-0,034; 0,135]	0,2309
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
	8/109 (7,3 %)	22/115 (19,1 %)	0,476 [0,250; 0,908]	0,364 [0,158; 0,842]	-0,135 [-0,224; -0,046]	**0,0041**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Verträglichkeit						
	11/109 (10,1 %)	8/115 (7,0 %)	1,355 [0,642; 2,858]	1,472 [0,551; 3,935]	0,038 [-0,037; 0,113]	0,3323
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	15/115 (13,0 %)	0,802 [0,418; 1,539]	0,774 [0,332; 1,804]	-0,025 [-0,117; 0,067]	0,5789
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	22/109 (20,2 %)	26/115 (22,6 %)	1,166 [0,788; 1,727]	0,963 [0,461; 2,013]	-0,017 [-0,122; 0,087]	0,7437
Kopfschmerzen (PT)						
	18/109 (16,5 %)	25/115 (21,7 %)	1,072 [0,707; 1,624]	0,781 [0,358; 1,704]	-0,044 [-0,142; 0,055]	0,3916
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
	24/109 (22,0 %)	21/115 (18,3 %)	1,158 [0,718; 1,867]	1,459 [0,715; 2,978]	0,060 [-0,046; 0,167]	0,2677
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	14/115 (12,2 %)	1,029 [0,493; 2,146]	0,944 [0,376; 2,374]	0,004 [-0,088; 0,097]	0,9222
Augenerkrankungen (SOC)						
Augenerkrankungen (SOC)						
	10/109 (9,2 %)	1/115 (0,9 %)	2,974 [0,978; 9,047]	3,839 [1,003; 14,701]	0,075 [0,018; 0,132]	**0,0104**

Quellen: Tab. 1009.1.2001.7, Tab. 1009.1.2001.8, Tab. 1009.1.2001.9, Tab. 1009.1.2001.10, Tab. 1009.1.2001.11, Tab. 1009.1.2001.12, Tab. 1009.1.2001.13, Tab. 1009.1.2001.14, Tab. 1009.1.2001.15, Tab. 1009.1.2001.16, Tab. 1009.1.2001.17, Tab. 1009.1.2001.18, Tab. 1009.1.2001.19, Tab. 1009.1.2001.20, Tab. 1009.1.2001.21, Tab. 1009.1.2001.22 (52)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, PT: Preferred Term, OR: Odds Ratio, RCT: Randomized Controlled Trial, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (*system organ class*) nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis

In 3 von 12 SOC wurde ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort war dieser Unterschied zugunsten von Genotropin. Der Anteil im Somatrogon-Arm lag bei 49,5 % und im Genotropin-Arm bei 33,0 % (RR [95 %-KI]: 1,483 [1,103; 1,994]; p=0,0043). Der Effekt wird dabei

hauptsächlich bestimmt durch die überwiegend leichten bis moderaten Ereignisse des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (RR [95 %-KI]: 1,371 [1,015; 1,851]; p = 0,0208). Die Ereignisse in dem PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ sind zudem überwiegend kurzzeitig (mediane Dauer: 0,03 Stunden [1,8 Minuten] im Somatrogon-Arm vs. 0,08 Stunden [4,8 Minuten] im Genotropin-Arm, vgl. Anhang 4-G), wobei 49,1 % der Ereignisse im Somatrogon-Arm und 23,8 % der Ereignisse im Genotropin-Arm unter 2 Minuten andauerten (weitere 21,5 % der Ereignisse im Somatrogon-Arm und 33,8 % der Ereignisse im Genotropin-Arm hatten eine Dauer von weniger als 6 Minuten). Bei schweren UE in dieser SOC oder bei anderen PT in dieser SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Somatrogon wurde in der SOC Untersuchungen festgestellt. Hier lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 7,3 % und im Genotropin-Arm bei 19,1 % (RR [95%-KI]: 0,476 [0,250; 0,908]; p=0,0041). Bei einzelnen PT in dieser SOC zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Am häufigsten traten innerhalb der SOC Untersuchungen im Somatrogon-Arm die PT „Freie Fettsäuren erhöht“ (4,6 %), „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (1,8 %) und „Thyroxin frei erniedrigt“ (1,8 %) auf. Im Genotropin-Arm traten im SOC Untersuchungen die folgenden PT am häufigsten auf: „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (7,0 %), „Thyreotropin im Blut erniedrigt“ (2,6 %), sowie die 3 PT „Glukose im Blut erhöht“, „Thyreotropin im Blut erhöht“ und „Körpertemperatur erhöht“ (jeweils 1,7 %). Darüber hinaus trat im Genotropin-Arm in weiteren 16 PT jeweils bei 1 Patient (0,9 %) ein Ereignis auf. Insgesamt ist hier festzuhalten, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in einem einzelnen PT vorliegt, aber die zusammenfassende SOC Untersuchungen aufgrund der Vielzahl der Ereignisse im Genotropin-Arm einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen aufweist.

In der SOC Augenerkrankung lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 9,2 % und im Genotropin-Arm bei 0,9 % (RR [95 %-KI]: 2,974 [0,978; 9,047]; p=0,0104). Bei einzelnen PT in dieser SOC zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Am häufigsten trat innerhalb der SOC Augenerkrankungen im Somatrogon-Arm das PT „Konjunktivitis allergisch“ auf (2,8 %), weitere PT, die bei jeweils 1 Patienten (0,9 %) im Somatrogon-Arm auftraten, waren „Astigmatismus“, „Blepharospasmus“, „exzessives Augenblinken“, „Augenschmerzen“, „Augenlidödem“, „Photophobie“ und „Schwellung des Augenlids“. Dagegen trat im Genotropin-Arm lediglich bei 1 Patient der PT „Chalazion“ auf. Aufgrund der Vielzahl der einzelnen Ereignisse ergab sich in dieser SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Somatrogon, wobei das zugehörige 95 %-KI des Effektmaßes RR nicht vollständig über 1 liegt.

In den restlichen SOC und PT wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige leichte bis moderate UE (mindestens ≥ 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CP-4-006 (C0311009) **Safety-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert***
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Verträglichkeit – leichte bis moderate UE						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
	12/109 (11,0 %)	15/115 (13,0 %)	0,840 [0,438; 1,609]	0,813 [0,342; 1,935]	-0,027 [-0,116; 0,062]	0,5494
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
	20/109 (18,3 %)	23/115 (20,0 %)	0,813 [0,486; 1,359]	0,819 [0,389; 1,723]	-0,033 [-0,132; 0,067]	0,5250
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	54/109 (49,5 %)	37/115 (32,2 %)	1,528 [1,117; 2,090]	2,259 [1,149; 4,439]	0,189 [0,069; 0,309]	**0,0028**
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)						
	42/109 (38,5 %)	28/115 (24,3 %)	1,370 [0,957; 1,962]	1,877 [0,980; 3,594]	0,141 [0,018; 0,265]	**0,0252**
Fieber (PT)						
	18/109 (16,5 %)	16/115 (13,9 %)	1,416 [0,849; 2,362]	1,376 [0,607; 3,120]	0,034 [-0,054; 0,122]	0,4527
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
	58/109 (53,2 %)	56/115 (48,7 %)	1,157 [0,901; 1,486]	1,303 [0,708; 2,399]	0,068 [-0,058; 0,194]	0,2938
Nasopharyngitis (PT)						
	25/109 (22,9 %)	29/115 (25,2 %)	0,802 [0,506; 1,270]	0,802 [0,408; 1,577]	-0,023 [-0,140; 0,093]	0,6938
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	9/115 (7,8 %)	1,220 [0,632; 2,353]	1,604 [0,659; 3,903]	0,051 [-0,034; 0,135]	0,2309
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
	8/109 (7,3 %)	22/115 (19,1 %)	0,476 [0,250; 0,908]	0,364 [0,158; 0,842]	-0,135 [-0,224; -0,046]	**0,0041**

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
	11/109 (10,1 %)	8/115 (7,0 %)	1,355 [0,642; 2,858]	1,472 [0,551; 3,935]	0,038 [-0,037; 0,113]	0,3323
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	15/115 (13,0 %)	0,802 [0,418; 1,539]	0,774 [0,332; 1,804]	-0,025 [-0,117; 0,067]	0,5789
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	22/109 (20,2 %)	26/115 (22,6 %)	1,166 [0,788; 1,727]	0,963 [0,461; 2,013]	-0,017 [-0,122; 0,087]	0,7437
Kopfschmerzen (PT)						
	18/109 (16,5 %)	25/115 (21,7 %)	1,072 [0,707; 1,624]	0,781 [0,358; 1,704]	-0,044 [-0,142; 0,055]	0,3916
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
	24/109 (22,0 %)	21/115 (18,3 %)	1,158 [0,718; 1,867]	1,459 [0,715; 2,978]	0,060 [-0,046; 0,167]	0,2677
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
	14/109 (12,8 %)	14/115 (12,2 %)	1,029 [0,493; 2,146]	0,944 [0,376; 2,374]	0,004 [-0,088; 0,097]	0,9222
Augenerkrankungen (SOC)						
Augenerkrankungen (SOC)						
	10/109 (9,2 %)	1/115 (0,9 %)	2,974 [0,978; 9,047]	3,839 [1,003; 14,701]	0,075 [0,018; 0,132]	**0,0104**

Quellen: Tab. 1009.1.2001.23, Tab. 1009.1.2001.25, Tab. 1009.1.2001.26, Tab. 1009.1.2001.27, Tab. 1009.1.2001.28, Tab. 1009.1.2001.29, Tab. 1009.1.2001.30, Tab. 1009.1.2001.31, Tab. 1009.1.2001.32, Tab. 1009.1.2001.33, Tab. 1009.1.2001.34, Tab. 1009.1.2001.35, Tab. 1009.1.2001.36, Tab. 1009.1.2001.37, Tab. 1009.1.2001.38, Tab. 1009.1.2001.24 (52)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, PT: Preferred Term, OR: Odds Ratio, RCT: Randomized Controlled Trial, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (*system organ class*) nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis

Da in der Studie nur sehr wenige schwere Ereignisse aufgetreten sind, spiegeln sich die Ergebnisse der Ereignisse jeglichen Schweregrads in großen Teilen in den Ergebnissen zu den Ereignissen leichter und moderater UE wider. Der einzige relevante Unterschied zu den obigen Ausführungen zu den Ereignissen jeglichen Schweregrads liegt darin, dass das 95 %-KI des RR

des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ bei den leichten bis moderaten UE nicht vollständig über 1 liegt. Bei den restlichen beiden signifikanten SOC (Untersuchungen und Augenerkrankungen) sei an dieser Stelle auf die Ausführungen der UE jeglichen Schweregrads verwiesen, da diese ausschließlich aus leichten bis moderaten UE bestehen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwere UE (Inzidenz ≥ 5 %) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CP-4-006 (C0311009) **Safety-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert***
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Verträglichkeit – häufig schwere UE						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	7/109 (6,4 %)	3/115 (2,6 %)	1,932 [0,717; 5,208]	2,107 [0,603; 7,364]	0,041 [-0,016; 0,097]	0,1405

Quellen: Tab. 1009.1.2001.39 (52)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, PT: Preferred Term, OR: Odds Ratio, RCT: Randomized Controlled Trial, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (*system organ class*) nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis

Nur in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ist bei mindestens 5 % der Patienten ein schweres Ereignis aufgetreten, die Analyse ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	Somatrogon	Genotropin	Somatrogon vs. Genotropin			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Kortisolveränderungen (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	0/109 (0,0 %)	1/115 (0,9 %)	0,333 [0,015; 7,451]	0,307 [0,011; 8,309]	-0,010 [-0,028; 0,009]	0,3173
Kortisolveränderungen (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	0/109 (0,0 %)	1/115 (0,9 %)	0,333 [0,015; 7,451]	0,307 [0,011; 8,309]	-0,010 [-0,028; 0,009]	0,3173
Kortisolveränderungen (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Kortisolveränderungen (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Arthralgie (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	5/109 (4,6 %)	8/115 (7,0 %)	0,720 [0,301; 1,725	0,688 [0,235; 2,015]]	-0,031 [-0,096; 0,034]	0,3486
Arthralgie (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	5/109 (4,6 %)	8/115 (7,0 %)	0,720 [0,301; 1,725]	0,688 [0,235; 2,015]	-0,031 [-0,096; 0,034]	0,3486
Arthralgie (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Arthralgie (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Beeinträchtigung des Glukosesstoffwechsels (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	0/109 (0,0 %)	3/115 (2,6 %)	0,462 [0,089; 2,403	0,361 [0,046; 2,843]]	-0,023 [-0,051; 0,006]	0,1615
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	0/109 (0,0 %)	3/115 (2,6 %)	0,462 [0,089; 2,403]	0,361 [0,046; 2,843]	-0,023 [-0,051; 0,006]	0,1615
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Immunogenität (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						

Studie CP-4-006 (C0311009) **Safety-Analysis-Set**	**Somatrogon**	**Genotropin**	**Somatrogon vs. Genotropin**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
	20/109 (18,3 %)	9/115 (7,8 %)	1,782 [0,905; 3,508]	2,127 [0,892; 5,071]]	0,098 [0,007; 0,190]	0,0342
Immunogenität (AESI) (Leichte bis moderate UE) [a]						
	18/109 (16,5 %)	9/115 (7,8 %)	1,651 [0,818; 3,331]	1,914 [0,788; 4,649]	0,079 [-0,009; 0,167]	0,0795
Immunogenität (AESI) (schwere UE) [a]						
	1/109 (0,9 %)	0/115 (0,0 %)	3,000 [0,188; 47,963]	5,000 [0,113; 220,62]	0,010 [-0,009; 0,029]	0,3173
Immunogenität (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	2/109 (1,8 %)	8/115 (7,0 %)	0,466 [0,132; 1,641]	0,382 [0,089; 1,635]	-0,051 [-0,106; 0,003]	0,0621
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	2/109 (1,8 %)	8/115 (7,0 %)	0,466 [0,132; 1,641]	0,382 [0,089; 1,635]]	-0,051 [-0,106; 0,003]	0,0621
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	47/109 (43,1 %)	29/115 (25,2 %)	1,430 [1,062; 1,926]	2,258 [1,181; 4,320]	0,185 [0,062; 0,308]	0,0038
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	46/109 (42,2 %)	28/115 (24,3 %)	1,454 [1,020; 2,073]	2,207 [1,153; 4,223]	0,182 [0,057; 0,307]	0,0048
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (schwere UE)						
	7/109 (6,4 %)	3/115 (2,6 %)	1,932 [0,717; 5,208]	2,107 [0,603; 7,364]	0,041 [-0,016; 0,097]	0,1405
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	Somatrogon	Genotropin	Somatrogon vs. Genotropin			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
	5/109 (4,6 %)	5/115 (4,3 %)	0,913 [0,347; 2,399]	0,979 [0,298; 3,211]]	-0,006 [-0,069; 0,057]	0,8467
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	5/109 (4,6 %)	5/115 (4,3 %)	0,913 [0,347; 2,399]	0,979 [0,298; 3,211]	-0,006 [-0,069; 0,057]	0,8467
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell:. Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Neoplasien (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	2/109 (1,8 %)	2/115 (1,7 %)	1,101 [0,239; 5,066]	1,117 [0,209; 5,982]	0,002 [-0,033; 0,037]	0,9050
Neoplasien (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	2/109 (1,8 %)	2/115 (1,7 %)	1,101 [0,239; 5,066]	1,117 [0,209; 5,982]]	0,002 [-0,033; 0,037]	0,9050
Neoplasien (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Neoplasien (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Ödem (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	0/109 (0,0 %)	1/115 (0,9 %)	0,333 [0,015; 7,451]	0,307 [0,011; 8,309]	-0,010 [-0,028; 0,009]	0,3173
Ödem (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	0/109 (0,0 %)	1/115 (0,9 %)	0,333 [0,015; 7,451]	0,307 [0,011; 8,309]	-0,010 [-0,028; 0,009]	0,3173
Ödem (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Ödem (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-

Studie CP-4-006 (C0311009) Safety-Analysis-Set	Somatrogon	Genotropin	Somatrogon vs. Genotropin			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Pankreatitis (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	12/109 (11,0 %)	14/115 (12,2 %)	1,153 [0,610; 2,182]	1,015 [0,406; 2,535]	-0,022 [-0,105; 0,062]	0,6078
Pankreatitis (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	12/109 (11,0 %)	14/115 (12,2 %)	1,153 [0,610; 2,182	1,015 [0,406; 2,535]]	-0,022 [-0,105; 0,062]	0,6078
Pankreatitis (AESI) (schwere UE)						
	1/109 (0,9 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	0,000 [0,000; 0,000]	-
Pankreatitis (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)						
	10/109 (9,2 %)	11/115 (9,6 %)	1,213 [0,641; 2,295	0,977 [0,319; 2,995]]	0,001 [-0,069; 0,070]	0,9834
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (Leichte bis moderate UE)						
	10/109 (9,2 %)	11/115 (9,6 %)	1,213 [0,641; 2,295]	0,977 [0,319; 2,995]	0,001 [-0,069; 0,070]	0,9834
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (schwere UE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (SUE)						
	0/109 (0,0 %)	0/115 (0,0 %)	-	-	-	-

Quellen: Tab. 1009.1.2001.40 bis Tab. 1009.1.2001.83 (52)

a: Die Analyse erfolgte ohne die Ereignisse „Anti-Somatrogon neutralisierende Antikörper vorhanden“, da für diese Ereignisse keine Einteilung nach Schweregrad erfolgte.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion, HLT: Begriff hoher Ebene *(High Level Term);* nach MedDRA KI: Konfidenzintervall, PT: Preferred Term, OR: Odds Ratio, RCT: Randomized Controlled Trial, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class*) nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei den UE von besonderem Interesse aus RCT ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Somatrogon bei Immunogenität jeglichen Schweregrads mit einem Anteil von 18,3 % in Somatrogon-Arm und 7,8 % in Genotropin-Arm, wobei das KI des maßgeblichen Effektschätzers nicht vollständig über 1 liegt (RR [95 %-KI]: 1,782 [0,905; 3,508; p=0,0342). Bei den Reaktionen an der Injektionsstelle für die UE jeglichen Schweregrads lag der Anteil im Somatrogon-Arm mit 43,1 % signifikant höher als im Genotropin-Arm mit 25,2 % (RR [95 %-KI]: 1,430 [1,062; 1,926]; p=0,0038). Hierbei handelt

es sich größtenteils um leichte bis moderate Ereignisse, die im Somatrogon-Arm bei 42,2 % der Patienten und im Genotropin-Arm bei 24,3 % der Patienten auftraten (RR [95 %-KI]: 1,454 [1,020; 2,073]; p=0,0048). Es ist festzuhalten, dass es sich hierbei größtenteils um den gleichen Effekt handelt wie weiter oben bei dem Ereignis „Schmerzen an der Injektionsstelle“, da das AESI Reaktionen an der Injektionsstelle auch den PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ beinhaltet und dieser PT den Großteil der Ereignisse in diesem AESI ausmacht.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Somatrogon vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Tabelle 4-43 werden die Stratifizierungsvariablen, die im Rahmen der Subgruppenanalyse berücksichtigt werden, dargestellt.

Tabelle 4-43: Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	**Subgruppen**
Alter	> 3 bis ≤ 7 Jahre und 0 Tage > 7Jahre und 0 Tagen
Geschlecht	Männlich Weiblich
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest	≤ 3 ng/ml > 3 bis ≤ 7 ng/ml > 7 bis ≤ 10 ng/ml
Region	Region 1 Region 2 Region 3
Quellen: (53) Region 1: Westeuropa, Israel, Griechenland, Australien, Neuseeland, Kanada und USA; Region 2: Zentral und Osteuropa, Türkei, Lateinamerika und Asien (außer Indien und Vietnam); Region 3: Indien und Vietnam GH: Wachstumshormon *(growth hormone)*, ml: Milliliter, ng:Nanogramm	

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CP-4-006 (C0311009)

Studie: CP-4-006 (C0311009)	**Alter**	**Geschlecht**	**Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest**	**Region**
Morbidität				
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/ Jahr) nach 12 Monaten	●	●	●	●
Veränderung der standardisierten Körpergrößenach 12 Monaten (berechnet in SDS)	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY Gesamtscore	○	○	○	○
QoLISSY körperliche Dimension	○	○	○	○
QoLISSY soziale Dimension	○	○	○	○
QoLISSY emotionale Dimension	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse				
UE	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

cm: Zentimeter *(centimeter)*, GH: Wachstumshormon (growth hormone), QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, SDS: z-Score *(standard deviation score)*,UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Subgruppenanalysen werden für die Studie CP-4-006 (C0311009) für die Endpunkte Wachstumsgeschwindigkeit in cm/ Jahr nach 12 Monaten, Veränderung der standardisierten Körpergröße nach 12 Monaten (berechnet in SDS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoLISSY) und Verträglichkeit dargestellt. Die Subgruppenanalyse wird jeweils ausschließlich anhand der maßgeblichen Analyse durchgeführt. D. h., Subgruppenanalysen werden nur dann dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind, da die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse sonst sehr stark eingeschränkt ist. Darüber hinaus werden für die Analysen zu UE nach SOC und PT nur die Interaktionstests der Ereignisse dargestellt, bei denen

ein signifikanter Effekt in der Hauptanalyse sichtbar war. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei einer großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests je Subgruppe (z. B. 21 Tests unterschiedlicher Endpunkte in der Subgruppe Geschlecht) rein zufällig für 5 % der Tests (1,05 Tests) p-Werte kleiner als 0,05 zu erwarten sind, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können. Die Tabelle 4-45 gibt einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme. Falls der p-Wert unter 0,05 liegt und die Gesamtzahl der signifikanten Interaktionsterme in der entsprechenden Subgruppe größer ist als die statistisch zu erwartende Anzahl, wird im Folgenden eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse des betreffenden Endpunktes durchgeführt. Zudem sind die Subgruppenergebnisse, die nicht im folgenden Ergebnisteil näher dargestellt sind, in Anhang 4-G abgelegt. Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den Interaktionstests für alle patientenrelevanten Endpunkte für folgende Subgruppen:

- Alter (> 3 bis < 7 Jahre und 0 Tag, ≥ 7 Jahre und 0 Tag)
- Geschlecht (Männlich/ Weiblich)
- Schweregrad der Erkrankung, ermittelt durch die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 3 ng/ml / > 3 bis ≤ 7 ng/ml / > 7 bis ≤ 10 ng/ml)
- Region (Region 1 [Westeuropa/ Israel/ Griechenland/ Australien/ Neuseeland/ Kanada/ USA]/ Region 2 [Zentral- und Osteuropa/ Türkei/ Lateinamerika/ Asien (außer Indien und Vietnam)]/ Region 3 [Indien/ Vietnam])

Die Begründungen zur Wahl der Trennpunkte von stetigen bzw. kategoriellen Merkmalen sowie weitere Informationen zum methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind dem Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen.

Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CP-4-006 (C0311009)

Endpunkt **Studie CP-4-006 (C0311009)**	**Alter**	**Geschlecht**	**Höchste gemessene GH-Konzentraton im Stimulationstest**	**Region**
Morbidität				
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 12 Monaten	p=0,5925	p=0,5301	p=0,0784	p=0,6669
Veränderung der standardisierten Körpergröße nach 12 Monaten (berechnet in SDS)	p=0,6602	p=0,7732	p=0,1142	p=0,9046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY Gesamtscore	p=0,2726	p=0,5002	p=0,2043	p=0,2921
QoLISSY körperliche Dimension	p=0,8345	p=0,8038	p=0,1719	p=0,2316
QoLISSY soziale Dimension	p=0,9154	p=0,5184	p=0,4904	p=0,8338
QoLISSY emotionale Dimension	p=0,6241	p=0,6922	NB	NB
Verträglichkeit				
UE jeglichen Schweregrads	p=0,6019	p=0,3847	p=0,4309	p=1,0000
Leichte bis moderate UE	p=0,5792	p=0,3231	p=0,3917	NB
Schwere UE	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
SUE	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
UE, die zum Therapieabbruch führten	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
UE, die zum temporären Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Häufige UE (jeglichen Schweregrads) (Inzidenz ≥ 10 % oder mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
SOC: Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]

SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0,7806	p=0,6788	p=0,6174	p=0,4036
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	p=0,6590	p=0,7024	p=0,5998	p=0,6022
PT: Fieber	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
PT: Nasopharyngitis	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Untersuchungen	p=0,5260	p=0,9194	p=0,2057	p=0,5360
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	c	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
PT: Kopfschmerzen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Augenerkrankungen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Häufige leichte bis moderate UE (Inzidenz ≥ 10 % oder mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
SOC: Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0,6541	p=0,6057	p=0,5215	p=0,4630

PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	p=0,4625	p=0,4665	p=0,4089	p=0,6221
PT: Fieber	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
PT: Nasopharyngitis	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Untersuchungen	p=0,5260	p=0,9194	p=0,2057	p=0,5360
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
PT: Kopfschmerzen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
SOC: Augenerkrankungen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Häufige schwere UE (Inzidenz ≥ 5 % oder mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
Kortisolveränderungen (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Kortisolveränderungen (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Kortisolveränderungen (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Kortisolveränderungen (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Arthralgie (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	p=0,8653	p=0,9780	-[a]	p=0,9536
Arthralgie (AESI) (Leichte bis moderate UE)	p=0,8653	p=0,9780	-[a]	p=0,9536
Arthralgie (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Arthralgie (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung des Glukosesstoffwechsels (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Immunogenität (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	p=0,2393	p=0,3448	p=0,3196	p=0,3756
Immunogenität (AESI) (Leichte bis moderate UE)	p=0,3439	p=0,2836	p=0,6747	NB
Immunogenität (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Immunogenität (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	NB	-[a]	-[a]
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	NB	-[a]	-[a]
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Erhöhte Proteinkinase (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	p=0,9995	p=0,8157	p=0,5627	p=0,4913

Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (Leichte bis moderate UE)	p=0,7706	p=0,9315	p=0,3822	p=0,5145
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Reaktionen an der Injektionsstelle (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell:. Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (speziell: Schmerz in einer Extremität (PT)) (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neoplasien (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neoplasien (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neoplasien (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neoplasien (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Ödem (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Ödem (AESI) (Leichte bis moderate UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Ödem (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Ödem (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Pankreatitis (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	p=0,0886	**p=0,0388**	p=0,1428	NB
Pankreatitis (AESI) (Leichte bis moderate UE)	p=0,0886	**p=0,0388**	p=0,1428	NB

Pankreatitis (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Pankreatitis (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (UE jeglichen Schweregrads)	p=0,4629	p=0,6185	-[a]	p=0,1397
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (Leichte bis moderate UE)	p=0,4629	p=0,6185	-[a]	p=0,1397
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (schwere UE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (AESI) (SUE)	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Quellen: Zusatzanalyse für die Studie CP-4-006 (C0311009) Efficacy, Safety, PRO (50–52)

a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/ Ereignissen nicht berechnet.

b: p-Wert wird aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses auf Studien-Gesamtebene nicht berechnet.

HLT: Begriff hoher Ebene nach MedDRA *(High Level Term)*, NB: nicht berechenbar (aufgrund von Konvergenzproblemen), PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome)*, PT: Preferred Term nach MedDRA, QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth, RCT: Randomized Controlled Trial, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (*Standardised MedDRA Queries)*, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Lediglich in der Subgruppe Geschlecht liegt für das AESI Pankreatitis ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor. Da keine schweren UE in dem AESI auftraten, sind die Ereignisse jeglichen Schweregrades mit den leichten bis moderaten Ereignissen identisch, weshalb die signifikante Interaktion im Rahmen der Betrachtung überzufällig häufiger Interaktionen lediglich einmal gezählt wird. Da die tatsächliche Anzahl von signifikanten Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht somit unterhalb der Anzahl der zufällig zu erwartenden signifikanten Interaktionstests liegt, wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Effekte nicht über den Zufall hinausgehen. Es gibt darüber hinaus keine plausible klinische Erklärung, weshalb es einen Unterschied zwischen Jungen und Mädchen in der vorliegenden Erkrankung geben sollte. Die Subgruppenergebnisse des AESI Pankreatitis werden daher nicht weiter dargestellt, sondern finden sich in Anhang 4-G.

Für keinen der betrachteten Endpunkte in den anderen Subgruppenmerkmalen Alter, höchste GH-Konzentration im Stimulationstest sowie Region ergibt sich ein signifikanter Interaktionstest. Es gibt dementsprechend keine Hinweise darauf, dass sich die Behandlungseffekte von Somatrogon gegenüber Genotropin zwischen einzelnen Subgrupen unterscheiden.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Studie und Untersuchungen verwendet:

CP-4-006 (C0311009)

Studienunterlagen

Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Study Protocol: CP-4-006; 2018. (54)

Pfizer Europe MA EEIG. Statistical Analysis Plan: Protocol CP-4-006, Version 4.0; 2019. (53)

Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Study Report: Protocol CP-4-006 (C0311009); 2020. (6)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Phase 3 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children: NCT02968004; 2021 [Abgerufen am: 17.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968004?term=somatrogon&draw=2&rank=4. (5)

EU Clinical Trials Register. A phase 3, open-label, randomized, multicenter, 12 months, efficacy and safety study of weekly mod-4023 compared to daily genotropin therapy in pre-pubertal children with growth hormone deficiency: 2016-003874-42, CP-4-006; 2021 [Abgerufen am: 25.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003874-42. (44)

Publikationen

Zur Studie CP-4-006 (C0311009) liegen derzeit noch keine Publikationen vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Für den Vergleich von Somatrogon gegenüber Genotropin wurde zur Bewertung des Zusatznutzens bezüglich patientenrelevanter Endpunkte eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische und internationale klinische Studie (CP-4-006 (C0311009)) herangezogen, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Die Randomisierungssequenz wurde in der Studie adäquat mittels eines zentralen computergenerierten Randomisierungsplans erzeugt und die Zuteilung in die Behandlungsarme Somatrogon oder Genotropin erfolgte in einem Verhältnis von 1:1. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial der Studie CP-4-006 (C0311009) insgesamt auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Somatrogon herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Die Endpunkte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Änderung der standardisierten Körpergröße wurden durch wiederholte Messungen mit einem kalibrierten Wand-Stadiometer durch geschultes Personal erhoben. Die Endpunkte besitzen daher kein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde gemessen mit dem QoLISSY, einem reliablen und validierten Fragebogen, der in Patienten für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet ausgiebig getestet wurde und dessen psychometrische Eigenschaften in zahlreichen Studien belegt sind. Eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden, daher wird ein hohes Verzerrungspotenzial für die damit erhobenen Endpunkte angenommen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass der QoLISSY im vorliegenden Setting an seine Grenzen stößt, denn es wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Präparate erwartet. Vielmehr sind aufgrund der geringeren Applikationsfrequenz von Somatrogon Vorteile in der Lebensqualität mit Bezug auf Annehmlichkeit, Praktikabilität, Zuverlässigkeit und Adhärenz zu erwarten. Diese Dimensionen werden jedoch vom QoLISSY nicht erfasst.

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie, die gemäß § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2, 5. Kapitel VerfO den Evidenzgrad Ib besitzt.

In der Gesamtaussage ist auf der Basis der Ergebnisse der Studie CP-4-006 (C0311009) die Ableitung eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

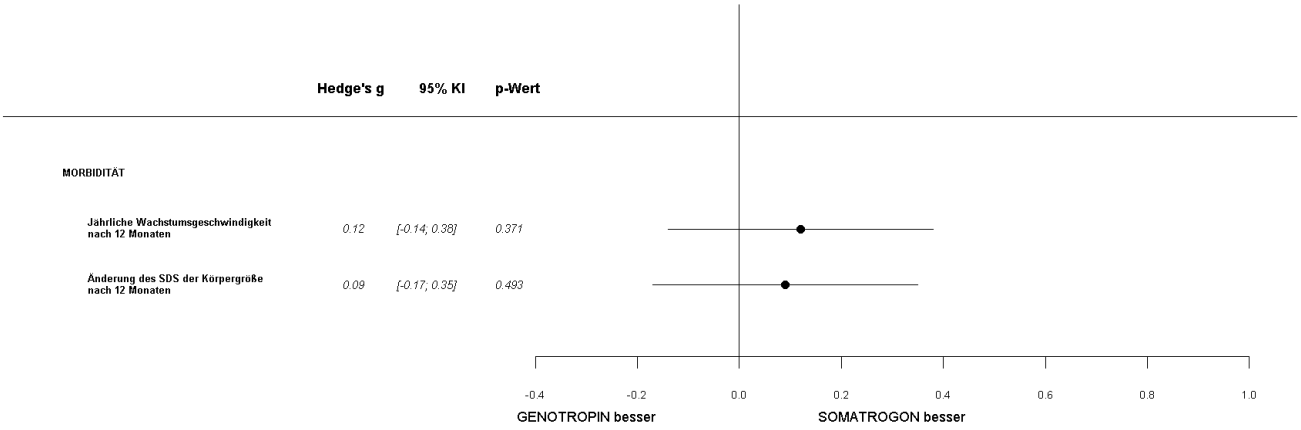


Abbildung 4-13: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Morbidität

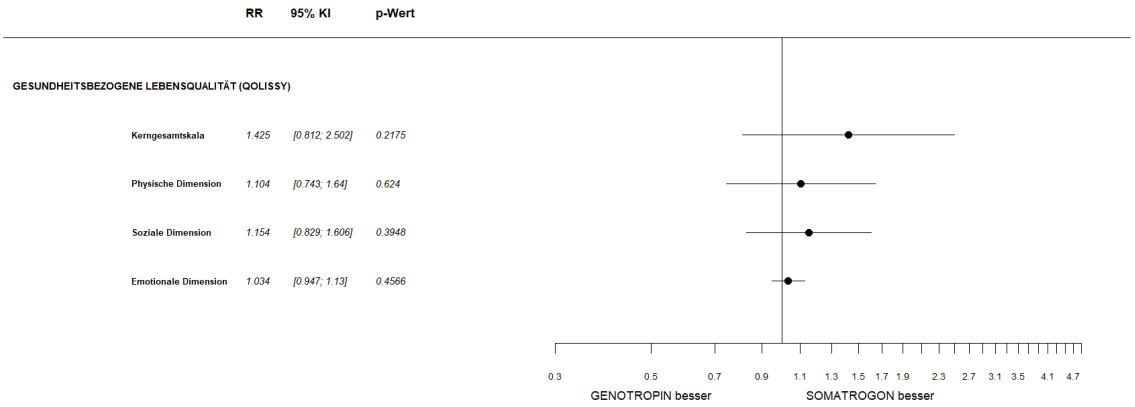


Abbildung 4-14: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

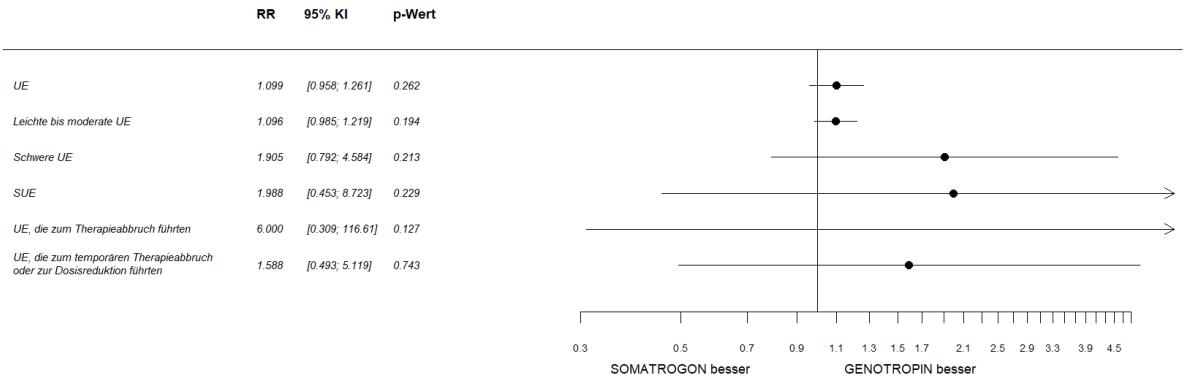


Abbildung 4-15: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit

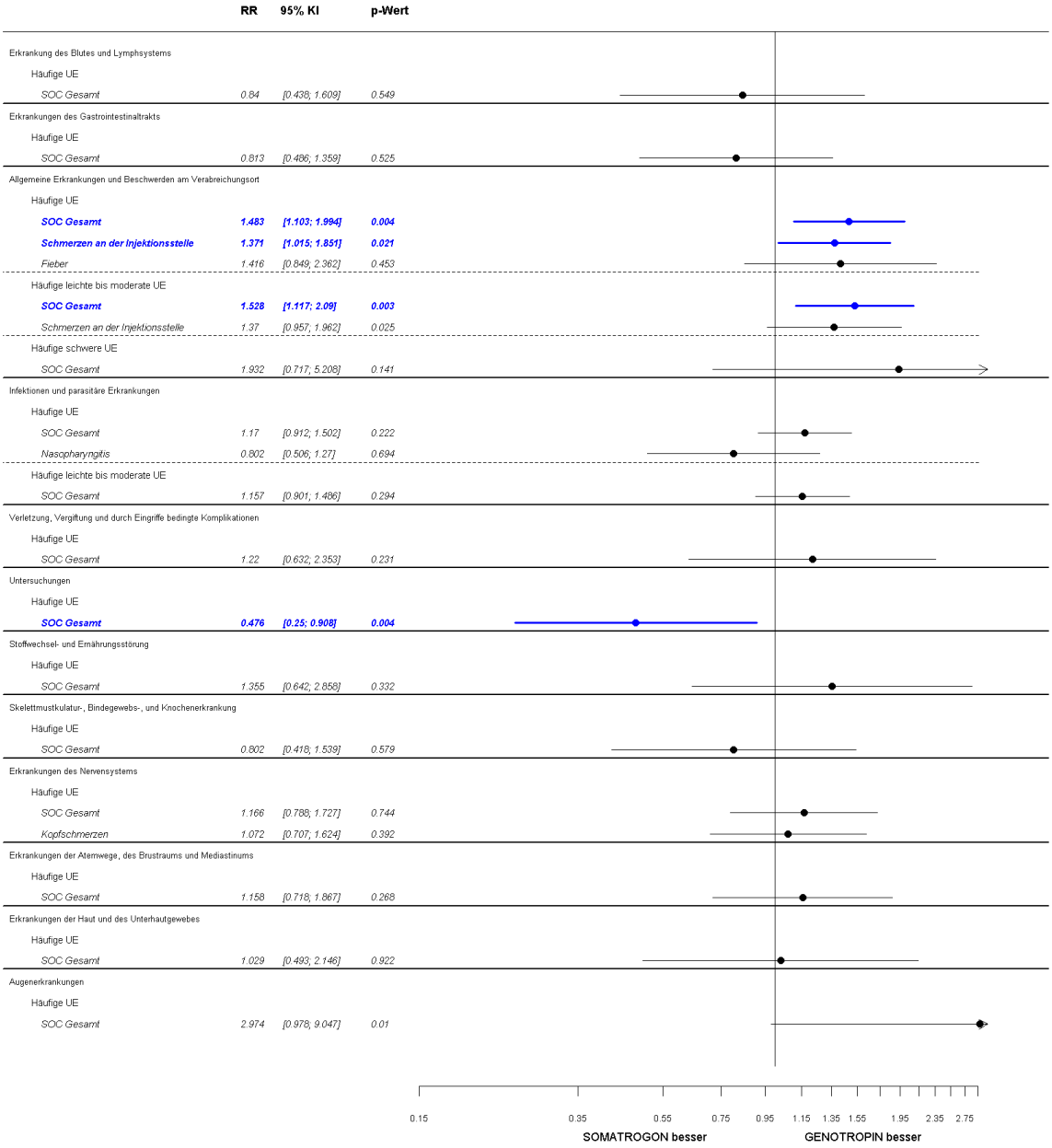


Abbildung 4-16: Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit auf SOC/ PT Ebene

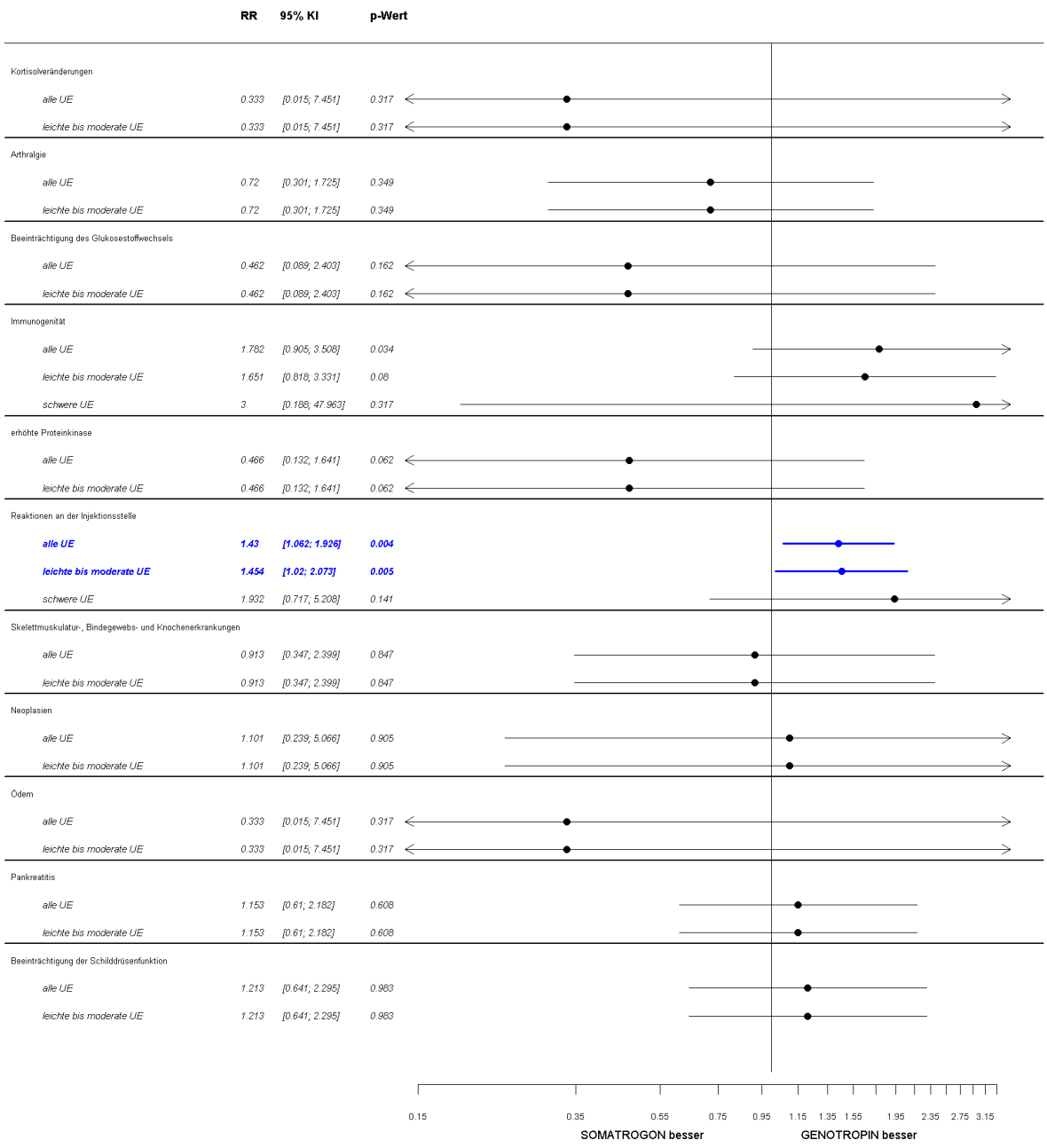


Abbildung 4-17. Forest Plot Überblick Zusatznutzen der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der Wachstumsgeschwindigkeit und der Veränderung des SDS der Körpergröße erhoben.

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, zeigt Somatrogon in der Wachstumsgeschwindigkeit einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil gegenüber Genotropin (Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,12 [-0,14; 0,38]; p=0,3711). Auch für die Veränderung des SDS der Körpergröße wird ein numerischer Vorteil beobachtet (Hedges´ g [95 %-KI]: 0,09 [-0,17; 0,35] p=0,4929). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dabei jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Numerische, statistisch jedoch nicht signifikante Vorteile von Somatrogon zeigen sich in der Analyse der Häufigkeiten einer relevanten Verbesserung in der Lebensqualität nach 12 Monaten: 17 von 49 Patienten (34,7 %) erfuhren unter Somatrogon eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Kerngesamtskala gegenüber 14 von 59 Patienten (23,7 %) unter Genotropin (RR [95 %-KI]: 1,425 [0,812; 2,502]). Auch in den 3 Sub-Skalen Physische Dimension (RR [95 %-KI]: 1,104 [0,743; 1,640]), Soziale Dimension (RR [95 %-KI]: 1,154 [0,829; 1,606]) und Emotionale Dimension (RR [95 %-KI]: 1,034 [0,947; 1,130]) ist jeweils ein numerischer Vorteil von Somatrogon sichtbar.

Ebenso lassen sich sowohl in der Kerngesamtskala (Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,21 [-0,15; 0,58]; p=0,2532) als auch in den 3 Sub-Skalen „Physische Dimension“ (Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,19 [-0,18; 0,55]; p=0,3097), „Soziale Dimension“ (Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,23 [-0,14; 0,60]; p=0,2154) und „Emotionale Dimension“ (Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,15 [-0,21; 0,52]; p=0,4151) leichte numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Vorteile in der Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Somatrogon gegenüber Genotropin beobachten.

Kleinwuchs und die damit verbundenen psychologischen Probleme können zu Einschränkungen in der Lebensqualität führen (13, 38). Dementsprechend spiegeln sich die

Verbesserungen in der Wachstumsgeschwindigkeit und in der Veränderung der Körpergröße in beiden Gruppen grundsätzlich in der positiven Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In beiden Behandlungsarmen zeigt sich insgesamt eine Verbesserung, wobei sie unter Somatrogon durchgehend stärker ausgeprägt ist als unter Genotropin.

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

Verträglichkeit

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

Die meisten der im Studienverlauf beobachteten UE waren leicht bis moderat. In der Gesamtrate leichter bis moderater UE lag der Anteil an Patienten im Somatrogon-Arm bei 87,2 % und im Genotropin-Arm bei 82,6 %. Darüber hinaus traten insgesamt nur wenige schwere UE und SUE auf. Der Anteil an Patienten mit schweren UE bzw. SUE lag im Somatrogon-Arm bei 8,3 % bzw. 2,8 %. Im Genotropin-Arm lag der Anteil bei 5,2 % bzw. 1,7 %. Nur bei einzelnen Patienten führten UE zu Therapieabbruch oder temporärem Therapieabbruch und Dosisreduktion. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auf SOC- und PT-Ebene waren die UE jeglichen Schweregrads zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls größtenteils vergleichbar. Lediglich in 3 von 12 SOC bestand ein statistisch signifikanter Unterschied. In der SOC Untersuchungen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Somatrogon festgestellt. So lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 7,3 % und im Genotropin-Arm bei 19,1 % (RR [95 %-KI]: 0,476 [0,250; 0,908]; p=0,0041), wobei erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut hierauf den deutlichsten Einfluss haben (Somatrogon-Arm: 1,8%, Genotropin-Arm: 7,0 %). In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 49,5 % und im Genotropin-Arm bei 33,0 % (RR [95 %-KI]: 1,483 [1,103; 1,994]; p=0,0043). Im dazugehörigen PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ lag der Anteil im Somatrogon-Arm bei 39,4 % und im Genotropin-Arm bei 25,2 % (RR [95 %-KI]: 1,371 [1,015; 1,851]; p=0,0208). Dabei handelte es sich jedoch überwiegend um leichte bis moderate Ereignisse, die sich darüber hinaus nicht in der Lebensqualität anhand des QoLISSY widerspiegeln. Zudem sind die Ereignisse überwiegend kurzzeitig (mediane Dauer: 0,03 Stunden [1,8 Minuten] im Somatrogon-Arm vs. 0,08 Stunden [4,8 Minuten] im Genotropin-Arm), wobei 49,1 % der Ereignisse im Somatrogon-Arm und 23,8 % der Ereignisse im Genotropin-Arm unter 2 Minuten andauerten (weitere 21,5 % der Ereignisse im Somatrogon-Arm und 33,8 % der Ereignisse im Genotropin-Arm hatten eine Dauer von weniger als 6 Minuten). Bei schweren UE oder bei anderen PT in dieser SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinzu kommt, dass sich die Erhebungsweisen der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zwischen den Behandlungsarmen unterschieden. Während im Somatrogon-Arm eine Dokumentation

über das Patiententagebuch nach jeder Injektion vorgesehen war, war die wöchentliche Dokumentation im Genotropin-Arm nicht zeitlich an die Verabreichung der Injektionen gebunden. Die Vergleichbarkeit der auf diese Weise erhobenen Werte zu Reaktionen auf die Injektion ist dadurch eingeschränkt. Bei keinem Patienten haben Schmerzen an der Injektionsstelle zu einem Studienabbruch geführt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Genotropin gegenüber Somatrogon bei der Immunogenität mit einem Anteil von 18,3 % in Somatrogon-Arm und 7,8 % in Genotropin-Arm (RR [95 %-KI]: 1,782 [0,905; 3,508; p=0,0342). Ereignisse in diesem UE von besonderem Interesse waren generell nur von kurzer Dauer (≤ 4 Tage). Zugleich wurden die meisten der Ereignisse vonseiten des Prüfarztes als unabhängig zur Studienmedikation eingestuft, außer 2 Ereignisse von Augenlidödemen, die bei einem Patienten auftraten. Bei den Reaktionen an der Injektionsstelle für die UE jeglichen Schweregrads lag der Anteil im Somatrogon-Arm mit 43,1 % signifikant höher als im Genotropin-Arm mit 25,2 % (RR [95 %-KI]: 1,430 [1,062; 1,926]; p=0,0038). Das gleiche Ergebnis wurde auch bei den leichten bis moderaten UE mit einem Anteil von 42,2 % in Somatrogon-Arm und 24,3 % in Genotropin-Arm (RR [95 %-KI]: 1,454 [1,020; 2,073]; p=0,0048) festgestellt. Analog zu den Ereignissen des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ sei hierbei einschränkend darauf verwiesen, dass es sich überwiegend um kurzzeitige Ereignisse handelt (mediane Dauer der Reaktionen an der Injektionsstelle in beiden Armen: 0,08 Stunden [4,8 Minuten]) und die Vergleichbarkeit der Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Dokumentationsweise eingeschränkt ist.

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

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

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf einem Vergleich von Somatrogon mit Genotropin basierend auf der Phase III Zulassungsstudie CP-4-006 (C0311009).

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

Aufgrund der Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet ist hierbei eine deutliche Präferenz zur selteneren Applikation der Spritzen und der damit einhergehenden deutlich geringeren Invasivität bei der Behandlung von Wachstumsstörungen hervorzuheben (3, 4). Eine Phase 3 Cross-Over Studie zur Untersuchung der Patientenbelastung durch eine wöchentliche Behandlung mit Somatrogon im Vergleich zu einer täglichen Genotropin-Behandlung zeigt in diesem Zusammenhang eine eindeutige Präferenz der Patienten für die Somatrogon-Applikation (55). Die überwiegende Mehrheit der dort untersuchten Patienten (77 von 84, 91,7 %) bevorzugt die wöchentliche Behandlung von Somatrogon gegenüber der täglichen Genotropin-Gabe. Auch war die Bereitschaft, mit der zugewiesenen Therapie fortzufahren, unter Somatrogon signifikant höher als unter Genotropin ($p < ,0001$).

Somatrogon erweist sich insgesamt als gut verträglich. Im Vergleich zu Genotropin zeigen sich negative Effekte bei niedriggradigen und kurzzeitigen UE des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und bei der Immunogenität. Da die Werte des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“ in beiden Armen unterschiedlich erhoben wurden, ist die Interpretation der Ergebnisse jedoch eingeschränkt. Darüber hinaus entscheidet sich die große Mehrheit der Patienten (Somatrogon-Arm: 95,4 %, Genotropin-Arm: 93,9 %) am Ende der Studie, die Behandlung mit Somatrogon dauerhaft fortzusetzen, was unterstreicht, dass etwaige aufgetretene Injektionsschmerzen bei der Injektion von Somatrogon vorübergehender Natur waren und keinen nachhaltigen Einfluss auf die Bewertung der Therapie durch den Patienten hatten. Dem stehen signifikante Vorteile bei UE der SOC Untersuchungen gegenüber, großenteils basierend auf dem Ereignis „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“.

In der Gesamtabwägung zeigt sich für Somatrogon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon eine mit Genotropin vergleichbare gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei gleichzeitig deutlich reduzierter Applikations-Invasivität sowie den damit verbundenen reduzierten Einschränkungen im Alltag. Es ergibt sich daher ein **Hinweis für einen Zusatznutzen**, der sich jedoch nicht quantifizieren lässt. In der Gesamtbewertung wird unter Berücksichtigung der Besonderheit des pädiatrischen Patientenkollektivs ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sektretion	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Phase 3 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children: NCT02968004; 2021 [Abgerufen am: 17.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968004?term=somatrogon&draw=2&rank=4.

6. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Study Report: Protocol CP-4-006 (C0311009); 2020 [Data on file].

7. 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.

8. 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.

9. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4):451–5.

10. National Center for Health Statistics. 2000 CDC growth charts for the United States. Hyattsville Md.: Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics; 2002. (Vital and health statisticsno. 246) [Abgerufen am: 24.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vestronidase alfa; 2019 [Abgerufen am: 25.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5730/2019-03-22_AM-RL-XII_Vestronidase%20alfa_D-392_TrG.pdf.

12. Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I et al. Quality of Life of Short-Statured Children Born Small for Gestational Age or Idiopathic Growth Hormone Deficiency Within 1 Year of Growth Hormone Treatment. Frontiers in Pediatrics 2019; 7:164. Abrufbar unter: URL: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00164.

13. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res 2017; 26(7):1673–86.

14. Quitmann J, Behncke J, Dörr H-G, Willig RP, Wüsthof A, Stahnke N et al. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychische Gesundheit von kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen. Zeitschrift für Medizinische Psychologie 2012; 21:132–9.

15. Bullinger M, Kołtowska-Häggström M, Sandberg D, Chaplin J, Wollmann H, Noeker M et al. Health-related quality of life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2: available results and future directions. Horm Res 2009; 72(2):74–81.

16. Visser-van Balen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. Arch Dis Child 2006; 91(5):433–9. Abrufbar unter: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632673.

17. Voss LD, Mulligan J. Bullying in school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort. BMJ 2000; 320(7235):612–3.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Patel L, Clayton PE. Predicting Response to Growth Hormone Treatment. The Indian Journal of Pediatrics 2012; 79(2):229–37.

22. Ranke MB, Lindberg A. Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(3):1229–37.

23. 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.

24. 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.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2021-B-197. Somatrogon zur Langzeitbehandlung von pädiatrischen Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund einer unzureichenden Wachstumshormon-Sekretion; 2021.

26. Bullinger M, Quitmann J, Power M, Herdman M, Mimoun E, DeBusk K et al. Assessing the quality of life of health-referred children and adolescents with short stature: development and psychometric testing of the QoLISSY instrument. Health Qual Life Outcomes 2013; 11(1):76.

27. The European QoLISSY Group. Quality of Life in Short Stature Youth – The QoLISSY Questionnaire User's Manual; 2013. Abrufbar unter: URL: https://www.pabst-publishers.com/index.php?id=203&tt_products%5BbackPID%5D=3&tt_products%5Bpp%5D=26&tt_products%5Bproduct%5D=1248&cHash=a049a542582580da8e2d5c20d813f7ca.

28. Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. Health Qual Life Outcomes 2015; 13:43. Abrufbar unter: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889818.

29. Quitmann J, Giammarco A, Maghnie M, Napoli F, Di Giovanni I, Carducci C et al. Validation of the Italian Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire. J Endocrinol Invest 2017; 40(10):1077–84.

30. Rohenkohl AC, Schepper J de, Vanderfaeillie J, Fricke K, Hendrickx S, Lagrou K et al. Validation of the Flemish version of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire. Acta Clin Belg 2014; 69(3):177–82.

31. Rohenkohl A, Stalman S, Kamp G, Bullinger M, Quitmann J. Psychometric performance of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the Netherlands. Eur J Pediatr 2016; 175(3):347–54.

32. Loftus J, Quitmann J, Valluri SR, Pastrak A, Reiter L, Roland CL. PDB4 Evaluation of Quality of Life in PRE-Pubertal Children Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QOLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment with Either a Weekly Somatrogon or a Daily Genotropin Injection Schedule. Value in Health 2020; 23:S506.

33. González Briceño LG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D et al. Improved General and Height-Specific Quality of Life in Children With Short Stature After 1 Year on Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(6):2103–11.

34. Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Dörr H-G, Quitmann J. Psychometric properties of the quality of life in short statured youth (QoLISSY) questionnaire within the course of growth hormone treatment. Health Qual Life Outcomes 2019; 17(1):49.

35. Bloemeke J, Balacano Valdez R, Mauras N, Mericq V, Ross J, Permuy J et al. Psychometric performance of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in a randomized open-label comparator trial in idiopathic short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(10):1089–101.

36. Rohenkohl AC, Sommer R, Bestges S, Kahrs S, Klingebiel K-H, Bullinger M et al. Living with achondroplasia- how do young persons with disproportional short stature rate their quality of life and which factors are associated with quality of life? Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2015; 43(6):433–41.

37. Sommer R, Blömeke J, Bullinger M, Quitmann J. The psychometric evaluation of the quality of life in short stature youth (QoLISSY) instrument for German children born small for gestational age. J Endocrinol Invest 2018; 41(10):1185–91.

38. 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.

39. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. AM-NutzenV - Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.

40. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG); 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/.

41. European Medicines Agency (EMA). ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5; 2017 [Abgerufen am: 25.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

42. 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.

43. Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, Statistics in Medicine. Stat Med 2008; 27(3):333–42.

44. EU Clinical Trials Register. A phase 3, open-label, randomized, multicenter, 12 months, efficacy and safety study of weekly mod-4023 compared to daily genotropin® therapy in pre-pubertal children with growth hormone deficiency: 2016-003874-42, CP-4-006; 2021 [Abgerufen am: 25.08.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003874-42.

45. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist: second edition. Calif Med 1959; 91(1):53. Abrufbar unter: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1577858/.

46. 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.

47. Sävendahl 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.

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

49. 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.

50. Pfizer Europe MA EEIG. Zusatzanalysen C0311009 Efficacy; 2021 [Data on file].

51. Pfizer Europe MA EEIG. Zusatzanalysen C0311009 PRO; 2021 [Data on file].

52. Pfizer Europe MA EEIG. Zusatzanalysen C0311009 Safety; 2021 [Data on file].

53. Pfizer Europe MA EEIG. Statistical Analysis Plan: Protocol CP-4-006, Version 4.0; 2019 [Data on file].

54. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Study Protocol: CP-4-006; 2018 [Data on file].

55. ClinicalTrials.gov. A phase 3, randomized, multicenter, open-label, crossover study assessing subject perception of treatment burden with use of weekly growth hormone (Somatrogon) versus daily growth hormone (Genotropin (registered)) injections in children with growth hormone deficiency: NCT03831880, C0311002; 2021 [Abgerufen am: 08.02.2022]. Abrufbar unter: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03831880.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Proquest Dialog	
Datum der Suche	04.01.2022	
Zeitsegment	1947 bis 04.01.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	EMB.EXACT.EXPLODE("somatrogon")	28
2	MOD4023* or "MOD-4023" or somatro* or "long-acting CTP-modified hGH"	756
3	S1 or S2	756
4	ti,ab("growth hormone deficiency" or "small stature" or "growth attenuation" or "short stature" or GHD or "insufficient secretion of growth hormone" or "growth disorder*" or "growth hormone replacement" or "insufficient growth in children" or "insulin growth factor 1" or "IGF1" or "long-acting growth hormone" or "weekly growth hormone" or "GH insufficiency" or "growth hormone insuff*" or "inadequate secretion of GH")	36.269
5	ti,ab(pediatr* or paediatr* or child* or infant*)	2.703.835
6	S5 AND S4 AND S3	194
7	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1.752.274
8	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	232.197
9	placebo*	500.978
10	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	414.762
11	S7 OR S8 OR S9 or S10	2.032.948
12	S6 AND S11	55°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

[23] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Proquest Dialog
Datum der Suche	04.01.2022
Zeitsegment	1946 bis 04.01.2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	all(somatro* or "long-acting CTP-modified hGH")	341
2	all(MOD4023* or "MOD-4023")	5
3	ti,ab("growth hormone deficiency" or "small stature" or "growth attenuation" or "short stature" or GHD or "insufficient secretion of growth hormone" or "growth disorder*" or "growth hormone replacement" or "insufficient growth in children" or "insulin growth factor 1" or "IGF1" or "long-acting growth hormone" or "weekly growth hormone" or "GH insufficiency" or "growth hormone insuff*" or "inadequate secretion of GH")	24.069
4	ti,ab(pediatr* or paediatr* or child* or infant*)	1.958.808
5	S2 OR S1	346
6	S5 AND S4 AND S3	73
7	DTYPE("randomized controlled trial")	557.091
8	randomized or randomised	976.128
9	placebo	245.824
10	S7 or S8 or S9	1.048.848
11	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4.937.007
12	S10 NOT S11	1.002.996
13	S6 AND S12	18°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	04.01.2022	
Zeitsegment		
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(somatrogon):ti,ab,kw OR (MOD4023):ti,ab,kw OR ("MOD-4023"):ti,ab,kw	39
2	"growth hormone deficiency" OR "small stature" OR "growth attenuation" OR “short stature” OR "GHD" OR “insufficient secretion of growth hormone” OR “growth disorder*” OR “growth hormone replacement” OR “insufficient growth in children” OR “insulin growth factor 1” OR “IGF1” OR “acting growth hormone” OR “weekly growth hormone” OR “GH insufficiency” OR “growth hormone insuff*” OR “inadequate secretion of GH”	1.861
3	pediatr* OR child* OR child* OR infant*	229.525
4	#1 AND #2 AND #3	28

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Suchen nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	04.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Somatrogon OR MOD-4023 OR "MOD 4023" OR MOD4023 OR CTP modified growth hormone)
Treffer	11

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Somatrogon OR MOD-4023 OR "MOD 4023" OR MOD4023 OR CTP modified growth hormone)
Treffer	34

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	04.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Somatrogon OR MOD-4023 OR "MOD 4023" OR MOD4023 OR CTP modified growth hormone)
Treffer	44 Einträge zu 18 Trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suchen nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Suchen nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Deal C., Pastrak A., Silverman L., Valluri S., Wajnrajch M. und Cara, Jose 2020. Pivotal phase 3 results evaluating the non-inferiority of once weekly somatrogon compared to daily somatropin in pediatric patients with growth hormone deficiency (pGHD). Hormone Research in Paediatrics 93 (SUPPL 1), S. 69–70.	A7 - Publikationstyp
2	Deal C., Pastrak A., Silverman L., Valluri S. R., Wajnrajch M. und Cara, José 2021. Somatrogon growth hormone in the treatment of pediatric growth hormone deficiency: Results of the pivotal pediatric phase 3 clinical trial. Revista Argentina de Endocrinologia y Metabolismo 58 (SUPPL 1), S. 247.	A7 - Publikationstyp
3	Loftus J., Quitmann J., Valluri S. R., Pastrak A., Reiter L. und Roland, C. L. 2020. PDB4 Evaluation of Quality of Life in PRE-Pubertal Children Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QOLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment with Either a Weekly Somatrogon or a Daily Genotropin Injection Schedule. Value in Health 23, S. S506.	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suchen nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Suchen nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT02693522	Evaluation of Efficacy and Safety of Recombinant Somatroipn in Patients With Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693522	A2 - Intervention
2	NCT03810664	A Clinical Study Investigating the Comparability of Somatrogon in Two Different Drug Product Presentations [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810664	A1 - Patienten-population
3	NCT01909479	A Phase 3, Multicenter Study Designed To Evaluate The Efficacy And Safety Of A Long Acting Hgh Product (Mod-4023) In Adult Subjects With Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909479	A1 - Patienten-population
4	NCT02500316	Long Term Follow up Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500316	A5 - Studientyp
5	NCT01225666	MOD-4023 (Long-Lasting Human Growth Hormone (hGH)) Study in Growth Hormone Deficient Adults (GHDA) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225666	A1 - Patienten-population
6	NCT01592500	Safety and Efficacy Phase 2 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children [Zugriffsdatum: 04.01.2022].	A2 - Intervention

		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592500	
7	NCT03874013	Safety and Efficacy Study of MOD-4023 to Treat Children With Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874013	A2 - Intervention
8	NCT01060722	MOD-4023 Study in Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060722	A1 - Patienten-population
9	NCT02418767	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Long Acting Human Growth Hormone (hGH) Product (MOD-4023) in Healthy Caucasian and Japanese Volunteers [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418767	A1 - Patienten-population
10	NCT03831880	Patient Perception of Treatment Burden in Weekly Versus Daily Growth Hormone Injections in Children With GHD [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831880	A2 - Intervention
11	2010-019374-32	A Phase II, Dose and Frequency Finding Study of MOD-4023 in Growth Hormone Deficient Adults (GHDA) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019374-32	A1 - Patienten-population
12	011-004553-60	A study of MOD-4023 compared with daily GH therapy in children with lack of growth hormone in the body [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004553-60	A2 - Intervention
13	2013-000830-37	Treatment with Long Acting hGH Product in Adult subjects with Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37	A1 - Patienten-population
14	2013-000830-37	Treatment with Long Acting hGH Product in Adult subjects with Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37	A1 - Patienten-population

15	NCT03874013	Safety and Efficacy Study of MOD-4023 to Treat Children With Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183963	A2 - Intervention
16	NCT03810664	A Clinical Study Investigating the Comparability of Somatrogon in Two Different Drug Product Presentations [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810664	A1 - Patienten-population
17	NCT01909479	A Phase 3, Multicenter Study Designed To Evaluate The Efficacy And Safety Of A Long Acting Hgh Product (Mod-4023) In Adult Subjects With Growth Hormone Deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01909479	A1 - Patienten-population
18	NCT02500316	Long Term Follow up Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500316	A5 - Studientyp
19	NCT01225666	MOD-4023 (Long-Lasting Human Growth Hormone (hGH)) Study in Growth Hormone Deficient Adults (GHDA) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01225666	A1 - Patienten-population
20	NCT01060722	MOD-4023 Study in Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01060722	A1 - Patienten-population
21	NCT02418767	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Long Acting Human Growth Hormone (hGH) Product (MOD-4023) in Healthy Caucasian and Japanese Volunteers [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418767	A1 - Patienten-population
22	NCT01592500	Safety and Efficacy Phase 2 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592500	A2 - Intervention
23	NCT03831880	Patient Perception of Treatment Burden in Weekly Versus Daily Growth Hormone Injections in Children With GHD [Zugriffsdatum: 04.01.2022].	A2 - Intervention

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03831880	
24	2018-000918-38	STUDY ASSESSING SUBJECT PERCEPTION OF TREATMENT BURDEN WITH USE OF WEEKLY GROWTH HORMONE (SOMATROGON) VERSUS DAILY GROWTH HORMONE (GENOTROPIN®) INJECTIONS IN CHILDREN WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000918-38	A2 - Intervention
25	2007-005244-25	Co-treatment with pegvisomant and a somatostatin analogue (SA) in SA-responsive acromegalic patients: impact on insulin sensitivity, glucose tolerance, and pharmacoeconomics [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005244-25	A1 - Patienten-population
26	2019-001003-20	A Phase II Open-label Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of AFM13 in Patients with Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma or Transformed Mycosis Fungoides [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001003-20	A1 - Patienten-population
27	2009-013093-41	A PHASE 2 OPEN-LABEL, AC220 MONOTHERAPY EFFICACY (ACE) STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) WITH FLT3-ITD ACTIVATING MUTATIONS [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013093-41	A1 - Patienten-population
28	2007-001746-40	A Phase IIb study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of ARX201 Following Repeated Dosing to Young Adult Patients with Childhood Onset Growth Hormone D [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001746-40	A1 - Patienten-population
29	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter:	A1 - Patienten-population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	
30	2016-003126-16	A PHASE II, RANDOMIZED, CROSS-OVER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE CENTER STUDY OF THE EFFECT OF THE ACUTE ADMINISTRATION OF THE SGLT-2 INHIBITOR CANAGLIFLOZIN ON CONTERREGULATORY RESPONS [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003126-16	A1 - Patienten-population
31	2017-001552-54	An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54	A1 - Patienten-population
32	2006-002205-31	Phase II Study of Dasatinib (BMS-354825) for Androgen-Deprived Progressive Prostate Cancer + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 2.0 dated 15-Aug-06) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002205-31	A1 - Patienten-population
33	2006-003678-82	Pharmacokinetics and effects of oral clonidine in children with suspected Growth Hormone deficiency [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003678-82	A2 - Intervention
34	2004-004904-19	A two-centre, open label study of weekly pegvisomant treatment for patients with acromegaly [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004904-19	A1 - Patienten-population
35	2013-002133-37	An Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of COR—003 (2S, 4R-Ketoconazole) in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002133-37	A1 - Patienten-population
36	2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER [Zugriffsdatum: 04.01.2022].	A1 - Patienten-population

		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33	
37	2018-002553-30	A Phase II study of Adjuvant PALbociclib as an Alternative to CHemotherapy in Elderly patientS with high-risk ER+/HER2- early breast cancer (APPALACHES) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002553-30	A1 - Patienten-population
38	2018-002096-17	Reduced dose-density of denosumab for maintenance therapy of unresectable giant cell tumor of bone: a multicenter phase II study "REDUCE" [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002096-17	A1 - Patienten-population
39	2008-004849-28	A randomised, open-label, parallel-group, multi-centre trial comparing the efficacy and safety of 12 months treatment with one daily dose of ZOMACTON® to one daily dose of GENOTROPIN® in the treatm [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004849-28	A2 - Intervention
40	2005-001539-31	An Open-label, Multi-centre, Phase III Study of Local Tolerability of Zomacton 10 mg (Recombinant Somatropin) administered by ZomaJet Vision X [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001539-31	A2 - Intervention
41	2005-004451-35	Study to Evaluate the Dose, Safety and Effectiveness of Modified-Release Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone (MRrhTSH) When Used in Conjunction with Radioiodine for the Treatment of Multi [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004451-35	A1 - Patienten-population
42	2011-005377-23	A phase II, single-center, prospective, randomized, double-blind, parallel and placebo-controlled pilot clinical study to assess the efficacy and safety of NUTROPIN® in combination with intensive r [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005377-23	A1 - Patienten-population

43	2016-002017-22	A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22	A1 - Patienten-population
44	2017-003552-23	A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23	A1 - Patienten-population
45	2018-001671-21	An Open-Label, Phase 2a/2b Study of KRT-232 in Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post–Polycythemia Vera MF (Post–PV-MF), Or Post–Essential Thrombocythemia MF (Post–ET-MF) Who Have Failed P [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001671-21	A1 - Patienten-population
46	2020-003124-16	A randomized placebo controlled, double-blind phase II study to explore the safety, efficacy and pharmacokinetics of sonlicromanol in children with genetically confirmed mitochondrial disease [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003124-16	A1 - Patienten-population
47	2018-001180-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults with Cyclin-dependent Kinase-like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder (CDD) Followed b [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001180-23	A1 - Patienten-population
48	2018-004496-12	A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ganaxolone treatment in female children with protocadherin 19 (PCDH19)-related epilepsy followed by long-term open-label treatment [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004496-12	A1 - Patienten-population
49	2020-000228-20	Probiotic dietary Intervention in Polycystic Ovary Syndrome – A Randomized Controlled Trial [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000228-20	A1 - Patienten-population

50	2016-002179-91	A Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled Study of MLE4901 for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002179-91	A1 - Patienten-population
51	2009-011428-79	Randomized Phase 2 Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, Plus Weekly Paclitaxel or Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Perito [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011428-79	A1 - Patienten-population
52	2018-001569-17	Effect of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17	A1 - Patienten-population
53	2016-000790-21	Effect of the GLP-1 receptor agonist exenatide on impaired hypoglycaemic awareness in type 1 diabetes [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000790-21	A1 - Patienten-population
54	2006-002506-58	Long-term phase IV multicentre study on the safety and efficacy of Omnitrope® (rhGH) in short children born Small for Gestational Age (SGA) [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002506-58	A2 - Intervention
55	2010-022513-26	Randomised, single-blind, placebo controlled, four-period four-treatment cross-over design, proof of concept study to compare the pharmacodynamic, safety and pharmacokinetics of one single administ [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022513-26	A1 - Patienten-population
56	2021-002482-17	A Phase 3, Prospective, Open-Label, Multisite, Extension of Phase 3 Studies To Assess the Long-Term Safety and Tolerability of Soticlestat as Adjunctive Therapy in Subjects With Dravet Syndrome or [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002482-17	A2 - Intervention

57	2015-000922-12	A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Open-Label Study to Assess Medication Satisfaction in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Subcutaneous [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000922-12	A1 - Patienten-population
58	2008-003658-13	EWING 2008 [Zugriffsdatum: 04.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003658-13	A1 - Patienten-population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suchen nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Suchen nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CP-4-006 (C0311009)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Somatrogon im Vergleich zu Genotropin Primäres Ziel: Nachweis, dass die Wachstumsgeschwindigkeit nach 12 Monaten bei 1 x wöchentlicher Somatrogon Behandlung nicht geringer ist als mit täglicher Genotropin Behandlung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel. Sekundäre Ziele: • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer wöchentlichen Somatrogon Verabreichung • Untersuchung der erfolgreichen Handhabung (Einzel-Injektionen) des mit Somatrogon vorgefüllten Multidosis Einweg-Pen • Auswertung der Rückmeldungen von Teilnehmern und Beobachtern zur Somatrogon Gerät Benutzerfreundlichkeit • Bestätigung der korrekten Handhabung von zur Auswertung zurückgegebenen Geräten Weitere Ziele: Untersuchung des Effekts wöchentlicher Somatrogon und täglicher Genotropin Verabreichung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualiät (QoL), gemessen durch QoLISSY, während der ersten 12 Behandlungsmonate Statistische Hypothese: Ziel (primärer Wirksamskeitsendpunkt) der Studie ist, zu zeigen, dass die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (nach 12 Monaten) unter 1 x wöchentlicher Somatrogon Gabe einer täglichen Genotropin Gabe nicht unterlegen ist, gemessen an einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,8 cm/Jahr. Anhand von μ_M und μ_C, welche die mittleren jährlichen Wachstumsgeschwindigkeiten der Somatrogon beziehungsweise der Genotropin (Kontroll-) Gruppe repräsentieren, wurden die folgenden Hypothesen getestet: Nullhypothese H0: $\mu M < \mu C - 1.8$ cm/Jahr gegen Alternativ-Hypothese H1: $\mu M \geq \mu C - 1.8$ cm/Jahr Die Nicht-Unterlegenheit wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt angenommen, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzinfervalls für den mittleren Behandlungsunterschied (Somatrogon - Genotropin) ≥- 1.8 cm/Jahr beträgt.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische open-label Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von 1 x wöchentlich appliziertem Somatrogon bei präpubertären Kindern mit Wachstumshormonmangel. Die Studie besteht aus 2 Teilen: - Hauptstudie - Langzeit open-label Erweiterungsstudie (LT-OLE) Hauptstudie: Nach einer Screening Phase von bis zu 12 Wochen wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (stratifiziert nach Region, maximalem Wachstumshormwert in den Stimulationstests und chronologischem Alter). 12 Monate lang erhielt die eine Gruppe 1 x wöchentlich eine subkutane Dosis Somatrogon (Prüfpräparat, 0,66 mg/kg/Woche) und die andere Gruppe tägliche subkutane Gaben von Genotropin (Referenztherapie, 0,034 mg/kg/Tag). Geeignete Patienten, die erfolgreich die 12-monatige Hauptstudie abgeschlossen haben, konnten an einer einarmigen open-label Erweiterungsstudie (LT-OLE) mit Somatrogon teilnehmen. LT-OLE: Patienten, die Somatrogon währen der Hauptstudie erhalten hatten, führten diese Behandlung mit der gleichen Dosis Somatrogon (mg/kg/ Woche) während LT-OLE fort. Patienten, die Genotropin während der Hauptstudie erhalten hatten, wurden auf Somatrogon umgestellt und begannen mit der Behandlung mit der Dosis 0.66 mg/kg/Woche nicht später als einen Tag nach der Beendigung der Genoptropin Behandlung. Während der gesamten Studie (Hauptstudie und LT-OLE) wurden die Somatrogon und Genotropin (nur Hauptstudie) Dosen alle 3 Monate in Relation zum Körpergewicht des Patienten angepasst. Aus Sicherheitsgründen, basierend auf vordefinierten Dosisanpassungskriterien (Schweregrad von AEs oder wiederholten, erhöhten IGF-1 SDS Werten) wurden die Dosen verringert. Die Hauptstudie dauerte bis zu 15 Monaten (12 Monate Behandlungszeitraum, bis zu 12 Wochen Screening und ein Monat Post-Dosing-Studienende-Nachverfolgung für Patienten, welche die Studie vorzeitig abgebrochen oder nicht an der LT-OLE teilgenommen haben). Die LT-OLE wird bis zur Marktzulassung weitergeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	17. Oktober 2017 (USA Version 2.0, *gültig in USA*): – Abschnitt mit Dosissteigerung gestrichen 02. Mai 2018 (USA Version 5.0, *gültig in USA*) Protokolländerung 2: – Einführung der OLE (open-label Erweiterung) Period für Patienten, die die 12 Monate Behandlung erfolgreich abgeschlossen haben, um zusätzliche Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit zu sammeln.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Die geplante Zwischenanalyse der Standardabweichung (SD) der Wachstumsgeschwindigkeit, um die Annahme der SD bei der Fallzahlberechnung zu bestätigen, wurde auf Grund weiterer Beurteilung des Sponsors gestrichen. 23. Januar 2018 (ROW Version 3.0) Protokolländerung 1 (*gültig in Taiwan, Argentinien, Kolumbien, Bulgarien, Griechenland, Türkei)*: – Erhöhung der Frequenz und des Zeitpunkts des Serum-Probenahmeplans für die Beurteilung der Immunigenität (nach 10-14 Tagen; und nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten) – Anpassung des statistischen Analyseabschnitts an den SAP (Änderung 2, Version 3.0, 23. Januar 2018) 17. Februar 2017 (QoL UK Version 2.0, *gültig in Großbritannien*): – Kontrazeptive Methoden wurden nach Aufforderung durch MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) einem länderspezifischen Protokoll für Großbritannien hinzugefügt. 22. März 2017 (KOR Version 2.0, *gültig in Korea*): – Nach Aufforderung durch MFDS (Ministry of Food and Drug Safety) wurde ein länderspezifisches Protokoll für Korea erstellt, das Rückmeldungen vom MFDS einschließt. 13. November 2018 (ROW_India Version 1.0) Protokolländerung 2 *(gültig in Indien)*: – Ein länderspezifisches Protokoll für Indien wurde aufgrund der unterschiedlichen Länge der LT-OLE Period (nur 1 Jahr) erstellt. 13. November 2018 (ROW COL Version 1.0) Protokolländerung 2 *(gültig in Kolumbien)*: – Ein länderspezifisches Protokoll für Kolumbien wurde aufgrund der lokalen Anforderung die LT-OLE Period im gesamten Protokoll als Open Label Period zu bezeichnen erstellt.
4	Probanden / Patienten	228 Patienten wurden randomisiert, davon erhielten 224 mindestens eine Dosis der Studienmedikation. 109 Patienten erhielten Somatrogon und 115 Genotropin.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Präpubertäre Kinder {*in Protokoll für Korea zusätzlich „(gemäß Tanner-Stadium)“*} in einem Alter von ≥3 Jahren und noch nicht 11 Jahren (10 Jahren und 364 Tagen) für Mädchen oder noch nicht 12 Jahren (11 Jahren und 364 Tagen) für Jungen (zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einwilligungserklärung (engl. *informed consent form*, ICF) mit entweder einem isolierten Wachstumshormonmangel (*growth hormone deficiency*, GHD) oder einem Wachstumshormonmangel als Teil eines multiplen Hypophysenhormon-Mangels 2. Bestätigte Diagnose des GHD durch 2 verschiedene Wachstumshormon (*growth hormone*, GH)-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Provokationstests mit einer maximalen GH-Konzentration von ≤10 ng/ml, gemessen durch ein lokales oder zentrales Labor. Dabei wurden folgende etablierte Untersuchungsverfahren verwendet: Insulin-Toleranz-Test mit einer Serum-Cortisol-Antwort auf Hypoglykämie / Arginin-Test / Clonidin-Test / Glucagon-Test / L-Dopa-Test. Der globale medizinische Monitor kann frühere lokale Laborergebnisse akzeptieren; vorbehaltlich einer Vorabgenehmigung und wenn die Tests wie im Protokoll Anhang B empfohlen durchgeführt wurden (die vorherige spontane nächtliche GH-Sekretion sollte ≤ 10 ng/ml sein {*der in Klammern gestellte Zusatz fehlt in den Protokollversionen von UK und Frankreich*}). 3. Das Knochenalter ist nicht älter als das chronologische Alter und sollte < 10 Jahre für Mädchen und < 11 Jahre für Jungen sein. 4. Keine vorherige Exposition gegenüber jedweder Therapie mit rekombinanten humanen GH (r-hGH) (therapienaive Patienten). 5. Verminderte Köpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit (*height velocity*, HV) bestimmt durch: • Eine aufs Jahr gerechnete Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile für das chronologische Alter (HV < - 0.7 des Standard Deviation Score, SDS) und Geschlecht gemäß dem OPKO HV (Tanner, Prader und Hermanussen)-Rechner, zur Verfügung gestellt. • Das Intervall zwischen 2 Messungen der Körpergröße sollte mindestens 6 Monate betragen, aber nicht länger als 18 Monate vor Studieneinschluss zurückliegen. 6. Ein Ausgangs-IGF-1-Spiegel von mindestens 1 Standardabweichung (*standard deviation*, SD) unter dem durchschnittlichen IGF-1-Spiegel, standardisiert nach Alter und Geschlecht (IGF-1 SDS ≤ - 1 [gemäß der Rundungsregeln **können** IGF-1-Werte von ≤ - 0,95 akzeptiert werden]), gemäß den Referenzwerten des zentralen Labors. Ein einziger Wiederholungstest ist erlaubt (nach der Absprache mit dem globalen medizinischen Monitor), falls alle anderen Kriterien erfüllt werden. 7. Normierte Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) basierend auf der aktualisierten Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten am Krankenbett (empfohlene Berechnungsformel wird unten angegeben): Kreatinin-Clearance [ml/min/1.73 m²] = 0.413 * Körpergröße [cm] / Serumkreatinin [mg/dL] 8. Bei Kindern mit mehreren hypophysären Hormondefiziten müssen die verwendeten Ersatztherapien für die betreffenden Organe der Hypothalamus-Hypophysen-Achse stabil eingestellt sein (keine Änderung der Dosis), d. h. für mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3 Monate vor der Unterschrift der Einwilligungserklärung. 9. Normaler 46,XX Karyotyp bei Mädchen. 10. Eltern oder Erziehungsberechtige des Patienten sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung und eine schriftliche Zustimmung des pädiatrischen Patienten (sofern anwendbar abhängig von Alter und Landesvorschrift) vorzulegen. Einschlusskriterien für LT-OLE {*fehlen in den Protokollversionen zu UK und Frankreich, in Protokollversion für Indien „Einschlusskriterien für OLE“, und in Protokollversion für Kolumbien „Einschlusskriterien für Open Label Period“*}: 11. Abschluss der Hauptstudie (12 Monate Behandlung) mit angemessener Compliance 12. Eltern oder Erziehungsberechtige des Patienten sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung und eine schriftliche Zustimmung des pädiatrischen Patienten (sofern anwendbar abhängig von Alter und Landesvorschrift) vorzulegen. 13. Vereinbarung darüber, jegliche sexuelle Aktivität während der LT-OLE zu unterlassen, d. h. Einhaltung völliger Abstinenz ist die einzige akzeptable kontrazeptive Methode während LT-OLE (für pubertäre und präpubertäre Patienten). **Ausschlusskriterien** 1. Kinder mit einer Vorgeschichte von Leukämie, Lymphom, Sarkom oder einer anderen Form von Krebs. 2. Vorgeschichte von Radio- oder Chemotherapie. 3. Untergewichtige Kinder, definiert als BMI < -2 SDS für Alter und Geschlecht. 4. Kinder mit psychosozialem Kleinwuchs 5. Kinder, die zu klein und/oder zu leicht, bezogen auf das Gestationsalter (*small for gestational age*, SGA – Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge < - 2 SDS für Gestationsalter) geboren wurden. 6. Vorliegen von Anti-hGH-Antikörpern zum Zeitpunkt des Screenings. 7. Jede klinisch bedeutsame Anomalie, die das Wachstum oder die Fähigkeit, das Wachstum zu beurteilen, beeinträchtigen könnte, wie z. B., aber nicht ausschließlich, chronische Krankheiten wie Niereninsuffizienz, Rückenmarksbestrahlung, usw. 8. Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes, die nach Einschätzung des Prüfarztes keine Therapie entsprechend dem Behandlungsstandard erhalten oder „nicht–compliant“ gegenüber ihrer verschriebenen Therapie sind oder deren Stoffwechsel nur unzureichend eingestellt ist (Kriterien für einen kontrollierten Diabetes sind in Anhang F definiert).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Chromosomale Anomalien einschließlich Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom, SHOX-Mutationen / -Deletionen und Skelettdysplasien. 10. Gleichzeitige Verabreichung anderer Therapien, die das Wachstum beeinflussen können, wie z. B. anabole Steroide oder Sexualsteroide, mit der Ausnahme von Medikamenten bei Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrokortison, Desmopressin [DDAVP®]) 11. Kinder, die eine Glukokortikoid-Therapie (z. B. gegen Asthma) benötigen und die dauerhaft eine Dosis von über 400 µg/Tag inhaliertem Budesonid oder einem Äquivalent, wie in Anhang J beschrieben, einnehmen. 12. Schwerwiegende Erkrankungen und/ oder Vorliegen einer Kontraindikation gegenüber einer r-hGH-Therapie. 13. Mehr als 1 geschlossene Epiphysenfuge {*in Protokollversion UK: "Geschlossene Epiphysen"*} 14. Bekannter oder vermuteter HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-positiver Patient oder Patient mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, wie erworbenes Immunschwächesyndrom (*acquired immune deficiency syndrome*, AIDS) oder Tuberkulose. 15. Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmissbrauch. 16. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation. 17. Andere Gründe für Kleinwuchs, wie Zöliakie, nicht eingestellte primäre Hypothyreose und Rachitis. 18. Es ist wahrscheinlich, dass der Patient und/ oder die Eltern/ Erziehungsberechtigten die Studiendurchführung nicht befolgen. 19. Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Prüfparat innerhalb von 30 Tagen vor Unterschrift der Einwilligungserklärung (einschließlich der Verabreichung des Prüfpräparats). 20. Die erforderliche Anzahl an Teilnehmern wurde in die Studie eingeschlossen oder die Studie wurde vom Sponsor vor dem Abschluss des Screening-Prozesses geschlossen {*Ausschlusskriterium 20 in Protokollversion UK nicht gelistet*}. Ausschlusskriterien für LT-OLE {*fehlen in den Protokollversionen zu UK und Frankreich; in Protokollversion für Indien „Einschlusskriterien für OLE", und in Protokollversion für Kolumbien „Einschlusskriterien für Open Label Period"*}: 21. Gleichzeitige Verabreichung anderer Therapien, die das Wachstum beeinflussen können, wie anabole Steroide oder Sexualsteroide, mit der Ausnahme von ADHS-Medikamenten oder Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrokortison, Desmopressin [DDAVP®]). 22. Veränderung des Gesundheitszustands während des Behandlungszeitraums (wie z. B., aber nicht ausschließlich, die Entwicklung einer schweren zwischenzeitlichen kritischen Erkrankung, eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung, usw.). 23. Positiver Schwangerschaftstest. 24. Ungeklärtes arzneimittelbezogenes (Somatrogon oder Genotropin) schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus dem Behandlungszeitraum gemäß Beurteilung des medizinischen Monitors
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firm OPKO Biologics Ltd., Ashlagan 16 Kiryat Gat, Israel durchgeführt. An der Studie nahmen 84 Zentren in 21 Ländern teil (Argentinien, Australien, Bulgarien, Belarus, Georgien, Griechenland, Großbritanien, Indien, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexico, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Administration** Die Studienmedikation Somatrogon wurde einmal wöchentlich vorzugsweise in den Morgenstunden als subkutane Injektion mit dem Pen in Oberarm, Gesäß, Oberschenkel oder Abdomen verabreicht (8 mögliche Injektionsstellen). Es wurde empfohlen, alle 8 Injektionsstellen nacheinander zu nutzen und bei jeder darauffolgenden Injektion eine andere Injektionsstelle zu verwenden. Die gleiche Injektionsstelle sollte erst wiederverwendet werden, nachdem alle anderen Injektionsstellen verwendet wurden Die Referenzmedikation Genotropin wurde einmal täglich vorzugsweise abends als subkutane Injektion mit dem Pen in Oberarm, Gesäß, Oberschenkel oder Abdomen verabreicht (8 mögliche Injektionsstellen). Die Injektionsstellen sollten rotiert werden. **Dosis** Die Somatrogon Anfangsdosis betrug 0,66 mg/kg/ Woche. Die Genotropin Startdosierung: betrug 0,034 mg/kg/ Tag (oder 0,24 mg/kg/Woche gleichmäßig auf 7 Injektionen innerhalb einer Woche verteilt). Die Somatrogon bzw. Genotropin Dosis wurden in der Hauptstudie alle 3 Monate basierend auf dem Gewicht des Patienten angepasst. Alle Patienten, die mit Genotropin begonnen haben, die Visite 8/10 abgeschlossen haben und in LT-OLE fortfahren, begannen die Behandlung mit Somatrogon mit der Dosis 0,66 mg/kg/ Woche.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**Primärer Endpunkt:** Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten Behandlung **Sekundäre Endpunkte:** Auxologie-Wirksamkeitsendpunkte: • auf ein Jahr gerechnete Wachstumsgeschwindigkeit nach 6 Monaten Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) in 6 und 12 Monaten, verglichen mit dem Ausgangswert • Änderung der Knochenreifung (berechnet als Knochenalter/ chronologisches Alter) nach 12 Monaten, verglichen mit dem Ausgangsknochenalter Biochemische Marker-Endpunkte: • Absolute IGF-1 und IGF-1 SDS Spiegel an Tag 4 (-1) nach der Somatrogon Dosis über die Studienbesuche hinweg • Insulin-ähnliches Wachstumsfaktor-bindendes Protein 3 (IGFBP-3) Spiegel und IGFBP-3 SDS an Tag 4 (-1) nach der Somatrogon Dosis über die Studienbesuche hinweg
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel der Studie ist der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von wöchentlichem Somatrogon gegenüber täglichem Genotropin hinsichtlich des primären Endpunkts (jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten Behandlung). Nicht-Unterlegenheit wird angenommen, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls der mittleren Behandlungsdifferenz (Somatrogon – Genotropin) des primären Endpunktes >-1,8 cm/Jahr beträgt. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde aufgrund von folgenden Überlegungen festgelegt: – Aus historischen Daten geht hervor, dass sich das Ansprechen der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr bei täglicher Applikation von Wachstumshormonen (GH) zwischen 10,2 cm/Jahr, Standardabweichung (SD)=2,5 und 11,4 cm/Jahr, SD=2,5 bewegt. Ausgehend von einer SD von 2,5 liegt eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -1,8 cm/Jahr deutlich innerhalb von 1 SD der zu erwartenden Ergebnisse und ungefähr 23 % der Verteilung des Ansprechens auf die Referenztherapie wird voraussichtlich unterhalb dieses Wertes liegen. – Angenommen das Ansprechen der Wachstumsgeschwindigkeit bei täglicher Applikation von GH beträgt 11,5 cm/Jahr im ersten Jahr, dann würde eine Grenze von -1,8 cm/Jahr zeigen, dass 84 % der Wachstumsgeschwindigkeit der Referenztherapie mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		täglicher GH Behandlung bei der zugelassenen aktiven Kontrolle erhalten wird. – Andere Studien, die langwirkende GH mit täglicher GH Applikation vergleichen, verwenden Nicht-Unterlegenheitsgrenzen von -1,8 bis -2,0 cm/Jahr. Die Verwendung von -1,8 cm/Jahr ist der zurückhaltender Wert basierend auf den vorangegangen Studien. Folgende Annahmen wurden für die Berechnung der Fallzahl gemacht: – zweiseitiges Alpha von 0,05 – 80 % Power – eine Standardabweichung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit von 2,5 cm/Jahr zwischen den Studienteilnehmern in allen Behandlungsgruppen – Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -1,8 cm/Jahr – wahre mittlere Behandlungsdifferenz (Somatrogon – Genotropin) des primären Endpunktes von -0,8 cm/Jahr Mit diesen Annahmen liefern 100 Studienteilnehmer eine Power von 80 % für den Nicht-Unterlegenheitstest. Unter Berücksichtigung von einer Drop-out Rate von ungefähr 10 % wurde geplant 110 Teilnehmer pro Behandlungsgrupp, insgesamt 220 Teilnehmer, zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes und unabhängiges Daten- und Sicherheits-Monitoring Board (DSMB) wird ungefähr alle 4 Monate während der Hauptstudie und ungefähr alle 6 Monate während LTE-OLE die Sicherheit überprüfen, dabei werden auch die Anzahl oder der Prozentsatz der Patienten betrachtet, die eine Dosisreduktion aufgrund von IGF-1 > +2,0 SDS benötigen und die Anzahl oder der Prozentsatz von Patienten dessen IGF-1 trotz Dosisreduktion oberhalb von +2,0 SDS verbleibt (für Somatrogon und Genotropin). Das DSMB wird auch die Anzahl oder den Prozentsatz der Patienten in die Überprüfung einschließen, die eine Dosisreduktion auf Grund eines UEs benötigen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale, stratifizierte Randomisierung mit einem Verhältnis von 1:1 der beiden Behandlungsgruppen: wöchentliches Somatrogon oder tägliches Genotropin (Komparator) für den 12-monatigen Behandlungszeitraum

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach:
		– Geografischer Region
		  o Westeuropa, Israel, Australien, Neuseeland, Kanada und USA
		  o Zentral- und Osteuropa, Türkei, Griechenland, Lateinamerika und Asien, außer Indien und Vietnam
		  o Indien und Vietnam

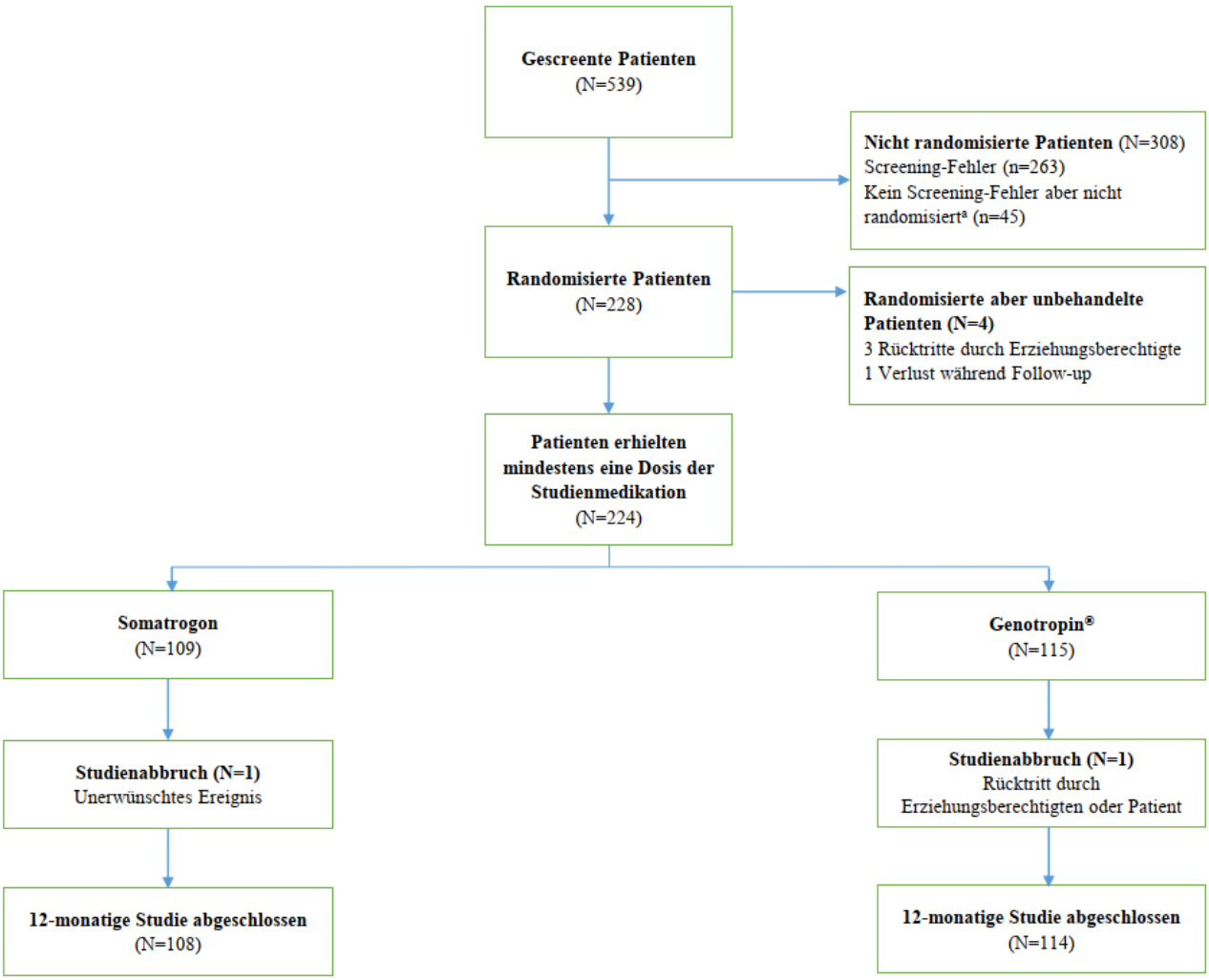
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– GH-Spitzenkonzentration bei Screening o ≤ 3 ng/ml o > 3 ng/ml bis ≤ 7 ng/ml o > 7 ng/ml bis ≤ 10 ng/ml ▪ Anmerkung: Der Anteil von Studienteilnemehrn mit GH-Spitzenplasmakonzentrationen von > 7 ng/ml bis ≤ 10 ng/ml wird auf 35-40 % der Gesamtfallzahl im Randomisierungsverfahren begrenzt. – Chronologisches Alter o > 3 Jahre bis < 7 Jahre und 0 Tag o ≥ 7 Jahre und 0 Tag
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Interactive Web Response Technology system
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Interactive Web Response Technology system
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Verblindung b) keine Verblindung c) Um Verzerrungen zu vermeiden, wurde für die Durchführung der Studie eine Rollen-basierte Verblindung eingesetzt: Medizinische Monitore und Kodierer, die eingesetzt wurden zur Bewertung von UE, zur Freigabe der Kodierung medizinischer Begriffe, zum Review und zur Klassifikation von Protokollverletzungen, zur Entwicklung von Protokoll Amendments sowie für Daten-, Sicherheitsdaten- und Tabellen-Reviews, blieben verblindet. Darüber hinaus wurde ein verblindeter Statistiker eingesetzt, der für die Erstellung des Analyseplans und für den generellen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		statischen Input bei der Durchführung der Studie mit potenziellen Auswirkungen auf die Analyse verantwortlich war. Der Statistiker nahm außerdem an verblindeten Daten- und Tabellenreviews teil und gegebenenfalls bei der Entwicklung von Protokoll Amendments.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Getestete Hypothesen: H_0: $\mu_M < \mu_C$ -1.8 cm/Jahr vs. H_1: $\mu_M \geq \mu_C$ -1.8 cm/Jahr mit µM bzw. µC als mittlere jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in der Somatrogon bzw. der Genotropin Gruppe Nicht-Unterlegenheit wird angenommen, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls der mittleren Behandlungsdifferenz (Somatrogon – Genotropin) des primären Endpunktes >-1,8 cm/Jahr beträgt. Das Konfidenzintervall der Differenz der Mittelwerte der beiden Therapien wird mittels ANCOVA bestimmt. Das ANCOVA Modell schließt Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, max. GH-Wert und Region als Klassifizierungsterme ein. Das Modell schließt außerdem den Standard Deviation Score (SDS) der Körpergröße bei Screening als Kovariable ein. Die Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit basiert auf dem kleinsten Quadrat Mittelwert der beiden Behandlungen, der mittels ANCOVA bestimmt wurde, und dem 95 % Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Behandlungen. Deskriptive Statistiken der beobachteten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeitswerte nach 12 Monaten und deren Änderung im Vergleich zum Ausgangswert werden berichtet. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit nach 12 Monaten wird getrennt nach Behandlung als Streudiagramm dargestellt. Die Statistiken basierend auf ANCOVA werden gemäß Altersgruppe, Geschlecht und maximalem GH-Wert in den Stimulationstests berichtet. Sobald der primäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit von Somatrogon gegenüber Genotropin erfüllt ist, wird eine Bewertung der Überlegenheit von Somatrogon gegenüber Genotropin nach 12 Monaten durchgeführt. Überlegenheit gilt als bestätigt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mittleren Behandlungsdifferenz (Somatrogon – Genotropin) des primären Endpunktes > 0 cm/Jahr beträgt. **Sekundäre Endpunkte:** – auf ein Jahr gerechnete Wachstumsgeschwindigkeit nach 6 Monaten – Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 6 Monaten – Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten werden mittels eines ANCOVA Modells, ähnlich dem des primären Endpunktes, analysiert. Schätzungen des kleinsten Quadrat Mittelwerts der beiden Behandlungen und das 95 % Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Behandlungen werden dargestellt. Außerdem werden deskriptive Statistiken für jeden dieser Endpunkte angegeben. Deskriptive Statistiken (inklusive univariaten 95 % Konfidenzintervall) des beobachteten Knochenalters nach 12 Monaten und dessen Änderung im Vergleich zum Ausgangswert werden angegeben. Scatterplots für jeden dieser Endpunkte werden getrennt nach Behandlung angegeben. Deskriptive Statistiken der Wachstumsgeschwindigkeit und des SDS der Körpergröße werden für jeden Besuch angegeben. Box Plots der Wachstumsgeschwindigkeit und des SDS der Körpergröße werden für jeden Besuch und jede Behandlung angegeben. ANCOVA-basierte Statistiken werden für die Kategorien Altersgruppe, Geschlecht, max. GH-Wert und Region des ANCOVA Modells angegeben. **Sensitivitätsanalyse:** Die auf ANCOVA-basierte Analyse des primären Endpunktes wird mit dem Per-Protocol-Set wiederholt. Wenn die auf ANCOVA-basierte Analyse des primären Endpunktes Nicht-Unterlegenheit unterstützt, wird die Robustheit des Ergebnisses beurteilt, in dem ein Tipping-Point Ansatz mit der vollen Analyse-Population verwendet wird. Genauer gesagt, wird ein Shift-Parameter genutzt, um die berechneten Werte des Somatrogon-Arms in 0,1 cm/Jahr Schritten stufenweise nach unten zu verschieben bis die Analyse eine Vergleichbarkeit der Therapien nicht länger unterstützt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Folgende im Vorhinein definierte Subgruppen wurden untersucht: – Altersgruppe – Geschlecht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	– Höchste gemessene Konzentration im StimulationstestRegion
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a. Gesamt: N=228 Somatrogon: N=112 Genotropin: N=116 b. Gesamt: N= 224 Somatrogon: N=109 Genotropin: N=115 c. Gesamt: N=222 Somatrogon: N=108 Genotropin: N=114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vor Erhalt der Behandlung ausgeschieden:** – Auf Wunsch der Eltern/Erziehungsberechtigten: N=3 – Lost to follow-up: N=1 **Abbruch der Therapie:** Somatrogon – Aufgrund von UE: N=1 Genotropin – Auf Wunsch von Eltern/Erziehungsberechtigten: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First Subject First Visit: 19. April 2017 Last Subject Last Visit: 23. August 2019 Primäres Studienende: 23. August 2019 Auswertungszeitpunkt: zu Monat 12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a Die zusätzlichen 45 Probanden waren im Screening als das Rekrutierungsziel erreicht wurde und wurden nicht randomisiert

Abbildung 4-18: Flussdiagramm der Studie CP-4-006 (C0311009)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-59:(Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CP-4-006 (C0311009)

Studie: CP-4-006 (C0311009)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT - C0311009 (PF 06836922) A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin® Therapy in Pre-Pubertal Children With Growth Hormone Deficiency Sign-Off Date 24 August 2020	CSR
CLINICAL PROTOCOL - C0311009 (PF 06836922) Final Protocol Amendment 5.0, 02 May 2018	CTP
STATISTICAL ANALYSIS PLAN - C0311009 (PF 06836922) Version 4.0, 21 June 2019	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlunsgmodi der Wirkstoffe war keine Verblindung möglich (tägliche vs. wöchentliche Injektion).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlunsgmodi der Wirkstoffe war keine Verblindung möglich (tägliche vs. wöchentliche Injektion).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CP-4-006 (C0311009) ist eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Eine grundsätzliche Herabstufung der Aussagesicherheit im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial ist durch das offene Studiendesign nicht gegeben, sondern ist nur bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Auf Studienebene ist daher nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da sowohl die Randomisierung adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, es keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch sonst keine Punkte gab, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die Studie CP-4-006 (C0311009) wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 12 Monaten Behandlung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit wird für die Studie CP-4-006 (C0311009) als niedrig eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Messungen wurden durch geschultes Personal mit Hilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt. Bei jeder Visite wurde die Körpergröße von jedem Patienten dreimal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Eine Verzerrung durch subjektive Erhebung kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Änderung der standartisierten Körpergröße (berechnet in SDS) nach 12 Monaten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Veränderung der Körpergröße wird für die Studie CP-4-006 (C0311009) als niedrig eingestuft, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Messungen wurden durch geschultes Personal mit Hilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt. Bei jeder Visite wurde die Körpergröße von jedem Patienten dreimal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Eine Verzerrung durch subjektive Erhebung kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoLISSY)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des QoLISSY (Gesamtscore, physische Dimension, soziale Dimension und emotionale Dimension) nicht identifiziert werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung des Gesundheitszustands durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Studie CP-4-006 (C0311009) aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Safety-Analysis-Set (SAS) berücksichtigt. Dies schließt alle randomisierten Patienten ein, die eine vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte UE jeglichen Schweregrads, leichte bis moderate UE, schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch eingestuft, da eine Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden kann. Für den Endpunkt SUE erfolgt die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial nicht beeinflusst..

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen

Auf den folgenden Seiten sind die Subgruppenergebnisse der Studie CP-4-006 (C0311009) dargestellt.

Inhaltsverzeichnis Anhang 4-G

Beobachtungsdauer 210
Wachstumsgeschwindigkeit 210
Standardisierte Körpergröße 211
QoLISSY 212
Verträglichkeit 213
Dauer der Schmerzen der Injektion 214
Subgruppenergebnisse 215
Morbidität 215
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 235
Verträglichkeit 256

Table 1009.1.1001.1
Somatrogon, C0311009
Summary of Duration of Observation Period for Annual HV (cm/year) - Full Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Duration of observation period (days)			
n	109	115	224
Mean	372.9	371.4	372.1
SD	10.30	10.81	10.57
Median	371.0	370.0	371.0
Q1-Q3	366.0 - 378.0	364.0 - 378.0	365.0 - 378.0
Range	355 - 414	349 - 404	349 - 414

Abbreviations: HV=height velocity, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, Q1=first quartile, Q3=third quartile, SD=standard deviation.
Note: Duration of observation period (days) = (date of last assessment - randomization date + 1)

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1001_01

Table 1009.1.1001.2
Somatrogon, C0311009
Summary of Duration of Observation Period for Height SDS - Full Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Duration of observation period (days)			
n	109	115	224
Mean	372.9	371.4	372.1
SD	10.30	10.81	10.57
Median	371.0	370.0	371.0
Q1-Q3	366.0 - 378.0	364.0 - 378.0	365.0 - 378.0
Range	355 - 414	349 - 404	349 - 414

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, Q1=first quartile, Q3=third quartile, SD=standard deviation, SDS=standard deviation score.
Note: Duration of observation period (days) = (date of last assessment - randomization date + 1)

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1001_02

Table 1009.1.3001.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Summary of Duration of Observation Period - PRO Analysis Set

	Somatrogon (N= 54)	Genotropin (N= 63)	Total (N=117)
Duration of observation period (days)			
n	54	63	117
Mean	339.8	350.0	345.3
SD	102.89	89.21	95.48
Median	370.0	370.0	370.0
Q1-Q3	365.0 - 376.0	363.0 - 379.0	364.0 - 377.0
Range	15 - 414	6 - 403	6 - 414

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, PRO=patient reported outcome, Q1=first quartile, Q3=third quartile, QoLISSY=quality of life in short stature youth, SD=standard deviation.
Note: Duration of observation period (days) = (date of last assessment - randomization date + 1)
The QoLISSY questionnaire was intended to be only completed for the following countries using a validated translated tool: USA, Australia, New Zealand, Belarus, Russia, Ukraine, United Kingdom (UK), Spain.
PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3001_01

Table 1009.1.2000.7
Somatrogon, C0311009
Summary of Duration of Observation Period - Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Duration of observation period (days)			
n	109	115	224
Mean	373.0	377.6	375.4
SD	29.27	42.44	36.62
Median	373.0	371.0	372.0
Q1-Q3	369.0 - 381.0	365.0 - 382.0	367.0 - 381.0
Range	95 - 414	94 - 589	94 - 589

Abbreviations: N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, Q1=first quartile, Q3=third quartile, SD=standard deviation.
Note: Duration of observation period (days) = date of last contact - randomization date + 1

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2000_07

Table 1009.1.2002.2
Somatrogon, C0311009
Summary of Duration (absolute) of Injection Site Pain (PT) - Safety Population

	Somatrogon (N=326)	Genotropin (N= 80)	Total (N=406)
Duration (hours)			
n	326	80	406
Mean	1.88	7.47	2.98
Median	0.03	0.08	0.03
Range	0.0- 24.8	0.0-216.0	0.0-216.0
Duration category (minutes)			
0-<2	160 (49.1%)	19 (23.8%)	179 (44.1%)
2-<6	70 (21.5%)	27 (33.8%)	97 (23.9%)
6-<31	31 (9.5%)	5 (6.3%)	36 (8.9%)
31-<121	11 (3.4%)	1 (1.3%)	12 (3.0%)
121-<1441	53 (16.3%)	26 (32.5%)	79 (19.5%)
>=1441	1 (0.3%)	2 (2.5%)	3 (0.7%)

Abbreviations: N=number of events, n=number of events with non-missing start and end date and time, PT=preferred term.
Note: Pain Duration = abs(analysis end date and time - analysis start date and time).

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2002_02

Table 1009.1.1004.1.2
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Age Group (years) - Full Analysis Set

Age Group (years): >3 to =<7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)
Observed data			
n		43	47
Mean (SE)		10.57 (0.344)	10.18 (0.387)
Standard deviation		2.255	2.652
Median		10.04	9.39
Minimum		7.8	6.4
Maximum		17.8	17.6
Imputed data:			
n		43	47
LS Mean (SE)		10.13 (0.490)	10.07 (0.423)
95%-CI		[9.16 , 11.11]	[9.22 , 10.91]
Difference of LS Means (SE)	0.06 (0.486)		
95%-CI	[-0.90 , 1.03]		
p-value	0.8941		
Hedges' g (SE)	0.02 (0.209)		
95%-CI	[-0.39 , 0.44]		
p-value	0.9200		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, gender, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.2
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Age Group (years) - Full Analysis Set

Age Group (years): >7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)
Observed data			
n		65	66
Mean (SE)		9.93 (0.311)	9.33 (0.278)
Standard deviation		2.506	2.260
Median		9.48	9.13
Minimum		4.6	4.9
Maximum		17.8	16.4
Imputed data:			
n		66	68
LS Mean (SE)		9.95 (0.317)	9.49 (0.308)
95%-CI		[9.33 , 10.57]	[8.89 , 10.10]
Difference of LS Means (SE)	0.45 (0.370)		
95%-CI	[-0.27 , 1.18]		
p-value	0.2196		
Hedges' g (SE)	0.18 (0.172)		
95%-CI	[-0.16 , 0.52]		
p-value	0.3073		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, gender, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.1
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Gender - Full Analysis Set

Gender: Male

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)
Observed data			
n		82	77
Mean (SE)		10.01 (0.275)	9.85 (0.277)
Standard deviation		2.490	2.429
Median		9.51	9.23
Minimum		4.6	4.9
Maximum		17.8	17.6
Imputed data:			
n		82	79
LS Mean (SE)		10.12 (0.338)	9.94 (0.317)
95%-CI		[9.45 , 10.78]	[9.32 , 10.56]
Difference of LS Means (SE)	0.18 (0.352)		
95%-CI	[-0.51 , 0.87]		
p-value	0.6185		
Hedges' g (SE)	0.06 (0.157)		
95%-CI	[-0.25 , 0.37]		
p-value	0.7065		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.1
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Gender - Full Analysis Set

Gender: Female

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)
Observed data			
n		26	36
Mean (SE)		10.73 (0.418)	9.34 (0.418)
Standard deviation		2.132	2.509
Median		10.55	8.94
Minimum		6.9	5.1
Maximum		15.5	16.7
Imputed data:			
n		27	36
LS Mean (SE)		10.27 (0.482)	9.66 (0.410)
95%-CI		[9.32 , 11.21]	[8.85 , 10.46]
Difference of LS Means (SE)	0.61 (0.590)		
95%-CI	[-0.55 , 1.77]		
p-value	0.3026		
Hedges' g (SE)	0.24 (0.252)		
95%-CI	[-0.26 , 0.75]		
p-value	0.3403		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)
Observed data			
n		22	21
Mean (SE)		12.71 (0.571)	11.36 (0.644)
Standard deviation		2.678	2.953
Median		12.82	10.80
Minimum		6.9	7.0
Maximum		17.8	16.7
Imputed data:			
n		22	21
LS Mean (SE)		12.72 (0.600)	11.33 (0.627)
95%-CI		[11.50 , 13.93]	[10.06 , 12.60]
Difference of LS Means (SE)	1.39 (0.857)		
95%-CI	[-0.35 , 3.13]		
p-value	0.1135		
Hedges' g (SE)	0.48 (0.304)		
95%-CI	[-0.13 , 1.09]		
p-value	0.1217		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)
Observed data			
n		52	55
Mean (SE)		9.49 (0.228)	9.30 (0.282)
Standard deviation		1.647	2.089
Median		9.42	9.13
Minimum		4.6	4.9
Maximum		14.8	16.7
Imputed data:			
n		53	56
LS Mean (SE)		8.36 (0.444)	8.52 (0.357)
95%-CI		[7.48 , 9.23]	[7.82 , 9.22]
Difference of LS Means (SE)	-0.16 (0.376)		
95%-CI	[-0.90 , 0.57]		
p-value	0.6632		
Hedges' g (SE)	-0.05 (0.190)		
95%-CI	[-0.43 , 0.32]		
p-value	0.7732		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)
Observed data			
n		34	37
Mean (SE)		9.60 (0.378)	9.31 (0.380)
Standard deviation		2.205	2.313
Median		9.18	9.03
Minimum		6.5	5.1
Maximum		17.4	17.6
Imputed data:			
n		34	38
LS Mean (SE)		9.77 (0.512)	9.45 (0.487)
95%-CI		[8.77 , 10.77]	[8.50 , 10.40]
Difference of LS Means (SE)	0.32 (0.498)		
95%-CI	[-0.66 , 1.29]		
p-value	0.5226		
Hedges' g (SE)	0.11 (0.234)		
95%-CI	[-0.36 , 0.57]		
p-value	0.6537		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 1

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)
Observed data			
n		44	49
Mean (SE)		9.92 (0.252)	8.92 (0.248)
Standard deviation		1.672	1.739
Median		9.51	8.78
Minimum		7.5	4.9
Maximum		15.0	13.0
Imputed data:			
n		45	50
LS Mean (SE)		10.32 (0.277)	9.36 (0.250)
95%-CI		[9.78 , 10.86]	[8.87 , 9.85]
Difference of LS Means (SE)	0.96 (0.311)		
95%-CI	[0.35 , 1.57]		
p-value	0.0021		
Hedges' g (SE)	0.52 (0.207)		
95%-CI	[0.11 , 0.94]		
p-value	0.0130		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 2

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)
Observed data			
n		52	51
Mean (SE)		9.99 (0.323)	10.51 (0.398)
Standard deviation		2.331	2.843
Median		9.63	9.60
Minimum		5.3	6.4
Maximum		17.4	17.6
Imputed data:			
n		52	51
LS Mean (SE)		10.38 (0.361)	11.11 (0.357)
95%-CI		[9.67 , 11.10]	[10.40 , 11.82]
Difference of LS Means (SE)	-0.73 (0.453)		
95%-CI	[-1.63 , 0.17]		
p-value	0.1121		
Hedges' g (SE)	-0.28 (0.197)		
95%-CI	[-0.67 , 0.11]		
p-value	0.1570		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1004.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Annual HV (cm/year) at Month 12 (Imputed Data - MNAR and FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 3

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)
Observed data			
n		12	13
Mean (SE)		11.95 (1.189)	9.32 (0.624)
Standard deviation		4.117	2.250
Median		11.24	9.28
Minimum		4.6	5.6
Maximum		17.8	11.9
Imputed data:			
n		12	14
LS Mean (SE)		11.92 (1.089)	9.75 (0.888)
95%-CI		[9.79 , 14.06]	[8.01 , 11.49]
Difference of LS Means (SE)	2.17 (1.234)		
95%-CI	[-0.24 , 4.59]		
p-value	0.0781		
Hedges' g (SE)	0.60 (0.390)		
95%-CI	[-0.21 , 1.40]		
p-value	0.1397		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/year.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1004_01

Table 1009.1.1005.1.2
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years) - Full Analysis Set

Age Group (years): >3 to =<7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)
Observed data			
n		43	47
Mean (SE)		1.05 (0.094)	0.89 (0.078)
Standard deviation		0.617	0.535
Median		0.91	0.79
Minimum		0.4	0.0
Maximum		3.9	2.3
Imputed data:			
n		43	47
LS Mean (SE)		0.97 (0.110)	0.89 (0.095)
95%-CI		[0.75 , 1.19]	[0.71 , 1.08]
Difference of LS Means (SE)	0.08 (0.109)		
95%-CI	[-0.14 , 0.29]		
p-value	0.4866		
Hedges' g (SE)	0.11 (0.209)		
95%-CI	[-0.31 , 0.53]		
p-value	0.5994		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, gender, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.2
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years) - Full Analysis Set

Age Group (years): >7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)
Observed data			
n		65	66
Mean (SE)		0.86 (0.060)	0.81 (0.060)
Standard deviation		0.486	0.487
Median		0.76	0.72
Minimum		0.1	0.1
Maximum		2.5	2.6
Imputed data:			
n		66	68
LS Mean (SE)		0.87 (0.052)	0.83 (0.051)
95%-CI		[0.76 , 0.97]	[0.73 , 0.93]
Difference of LS Means (SE)	0.03 (0.061)		
95%-CI	[-0.09 , 0.15]		
p-value	0.6174		
Hedges' g (SE)	0.07 (0.172)		
95%-CI	[-0.27 , 0.41]		
p-value	0.6764		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, gender, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.1
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Gender - Full Analysis Set

Gender: Male

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)
Observed data			
n		82	77
Mean (SE)		0.89 (0.061)	0.82 (0.051)
Standard deviation		0.555	0.448
Median		0.76	0.73
Minimum		0.1	0.1
Maximum		3.9	2.3
Imputed data:			
n		82	79
LS Mean (SE)		0.90 (0.064)	0.86 (0.060)
95%-CI		[0.77 , 1.02]	[0.74 , 0.98]
Difference of LS Means (SE)	0.04 (0.067)		
95%-CI	[-0.09 , 0.17]		
p-value	0.5383		
Hedges' g (SE)	0.07 (0.157)		
95%-CI	[-0.24 , 0.38]		
p-value	0.6405		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.1
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Gender - Full Analysis Set

Gender: Female

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)
Observed data			
n		26	36
Mean (SE)		1.07 (0.099)	0.89 (0.103)
Standard deviation		0.507	0.618
Median		0.90	0.75
Minimum		0.2	0.0
Maximum		2.5	2.6
Imputed data:			
n		27	36
LS Mean (SE)		0.97 (0.094)	0.92 (0.080)
95%-CI		[0.79 , 1.16]	[0.76 , 1.07]
Difference of LS Means (SE)	0.06 (0.115)		
95%-CI	[-0.17 , 0.28]		
p-value	0.6268		
Hedges' g (SE)	0.11 (0.252)		
95%-CI	[-0.39 , 0.62]		
p-value	0.6514		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, peak GH levels, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)
Observed data			
n		22	21
Mean (SE)		1.54 (0.158)	1.29 (0.140)
Standard deviation		0.743	0.642
Median		1.39	1.06
Minimum		0.6	0.3
Maximum		3.9	2.6
Imputed data:			
n		22	21
LS Mean (SE)		1.54 (0.133)	1.33 (0.139)
95%-CI		[1.27 , 1.81]	[1.05 , 1.61]
Difference of LS Means (SE)	0.22 (0.191)		
95%-CI	[-0.17 , 0.60]		
p-value	0.2647		
Hedges' g (SE)	0.34 (0.302)		
95%-CI	[-0.27 , 0.94]		
p-value	0.2726		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)
Observed data			
n		52	55
Mean (SE)		0.79 (0.045)	0.76 (0.054)
Standard deviation		0.324	0.399
Median		0.71	0.68
Minimum		0.1	0.1
Maximum		2.0	2.1
Imputed data:			
n		53	56
LS Mean (SE)		0.60 (0.079)	0.64 (0.064)
95%-CI		[0.45 , 0.76]	[0.51 , 0.76]
Difference of LS Means (SE)	-0.04 (0.067)		
95%-CI	[-0.17 , 0.10]		
p-value	0.5882		
Hedges' g (SE)	-0.07 (0.190)		
95%-CI	[-0.45 , 0.31]		
p-value	0.7208		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.3
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Peak GH Level Group (ng/mL) - Full Analysis Set

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)
Observed data			
n		34	37
Mean (SE)		0.76 (0.067)	0.71 (0.071)
Standard deviation		0.390	0.431
Median		0.76	0.69
Minimum		0.2	0.0
Maximum		2.2	2.3
Imputed data:			
n		34	38
LS Mean (SE)		0.78 (0.090)	0.73 (0.085)
95%-CI		[0.61 , 0.96]	[0.56 , 0.89]
Difference of LS Means (SE)	0.05 (0.087)		
95%-CI	[-0.12 , 0.23]		
p-value	0.5351		
Hedges' g (SE)	0.10 (0.234)		
95%-CI	[-0.36 , 0.57]		
p-value	0.6629		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 1

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)
Observed data			
n		44	49
Mean (SE)		0.82 (0.051)	0.69 (0.050)
Standard deviation		0.339	0.347
Median		0.73	0.69
Minimum		0.3	0.1
Maximum		1.6	1.6
Imputed data:			
n		45	50
LS Mean (SE)		0.92 (0.051)	0.78 (0.046)
95%-CI		[0.82 , 1.02]	[0.69 , 0.87]
Difference of LS Means (SE)	0.14 (0.057)		
95%-CI	[0.03 , 0.25]		
p-value	0.0141		
Hedges' g (SE)	0.42 (0.206)		
95%-CI	[0.01 , 0.83]		
p-value	0.0454		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 2

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)
Observed data			
n		52	51
Mean (SE)		0.89 (0.062)	0.94 (0.076)
Standard deviation		0.451	0.542
Median		0.81	0.74
Minimum		0.2	0.0
Maximum		2.2	2.3
Imputed data:			
n		52	51
LS Mean (SE)		0.96 (0.064)	1.07 (0.063)
95%-CI		[0.83 , 1.09]	[0.95 , 1.20]
Difference of LS Means (SE)	-0.11 (0.080)		
95%-CI	[-0.27 , 0.05]		
p-value	0.1639		
Hedges' g (SE)	-0.25 (0.196)		
95%-CI	[-0.63 , 0.14]		
p-value	0.2146		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.1005.1.4
Somatrogon, C0311009
Summary and ANCOVA of Change in Height SDS at Month 12 (Imputed Data - FCS) by Region - Full Analysis Set

Geographic Region: Region 3

Statistic	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)
Observed data			
n		12	13
Mean (SE)		1.53 (0.299)	1.03 (0.200)
Standard deviation		1.036	0.720
Median		1.11	0.92
Minimum		0.1	0.2
Maximum		3.9	2.6
Imputed data:			
n		12	14
LS Mean (SE)		1.53 (0.270)	1.14 (0.217)
95%-CI		[1.00 , 2.06]	[0.72 , 1.57]
Difference of LS Means (SE)	0.39 (0.303)		
95%-CI	[-0.20 , 0.98]		
p-value	0.1986		
Hedges' g (SE)	0.43 (0.386)		
95%-CI	[-0.36 , 1.23]		
p-value	0.2720		

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=growth hormone, HV=height velocity, MNAR=missing not at random, N=number of patients, n=number of patients with non-missing values at specified time point, SDS=standard deviation score, SE=standard error.
Note: Results based on an ANCOVA model with classification terms for treatment, age group, gender, and peak GH levels. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon – Genotropin.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_1005_01

Table 1009.1.3005.1.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Total Score of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 44)	Genotropin (N= 49)	Total (N= 93)
Observed Data:				
Number of patients at risk		41 (100.0%)	46 (100.0%)	87 (100.0%)
Number of patients with events		14 (34.1%)	13 (28.3%)	27 (31.0%)
Number of patients without events		27 (65.9%)	33 (71.7%)	60 (69.0%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		4400 (100.0%)	4900 (100.0%)	9300 (100.0%)
Number of patients with events		1461 (33.2%)	1422 (29.0%)	2883 (31.0%)
Number of patients without events		2939 (66.8%)	3478 (71.0%)	6417 (69.0%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.792 [0.653, 4.920]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.415 [0.778, 2.573]*			
p-value	0.2550			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.104 [-0.101, 0.309]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.114 [-0.184, 0.413]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_01

Table 1009.1.3005.1.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Total Score of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 10)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 24)
Observed Data:				
Number of patients at risk		8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of patients with events		3 (37.5%)	1 (7.7%)	4 (19.0%)
Number of patients without events		5 (62.5%)	12 (92.3%)	17 (81.0%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1000 (100.0%)	1400 (100.0%)	2400 (100.0%)
Number of patients with events		416 (41.6%)	123 (8.8%)	539 (22.5%)
Number of patients without events		584 (58.4%)	1277 (91.2%)	1861 (77.5%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	7.163 [0.580, 88.457]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	4.678 [0.591, 37.051]			
p-value	0.1440			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.315 [-0.090, 0.721]			
ARR (Poisson), 95% CI	0.334 [-0.274, 0.942]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_01

Table 1009.1.3005.1.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Total Score of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 32)	Genotropin (N= 39)	Total (N= 71)
Observed Data:				
Number of patients at risk		27 (100.0%)	35 (100.0%)	62 (100.0%)
Number of patients with events		11 (40.7%)	7 (20.0%)	18 (29.0%)
Number of patients without events		16 (59.3%)	28 (80.0%)	44 (71.0%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		3200 (100.0%)	3900 (100.0%)	7100 (100.0%)
Number of patients with events		1277 (39.9%)	845 (21.7%)	2122 (29.9%)
Number of patients without events		1923 (60.1%)	3055 (78.3%)	4978 (70.1%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	3.094 [0.867, 11.038]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.426 [0.771, 2.639]*			
p-value	0.2582			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.164 [-0.082, 0.411]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.176 [-0.209, 0.561]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_01

Table 1009.1.3005.1.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Total Score of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 24)	Total (N= 46)
Observed Data:				
Number of patients at risk		22 (100.0%)	24 (100.0%)	46 (100.0%)
Number of patients with events		6 (27.3%)	7 (29.2%)	13 (28.3%)
Number of patients without events		16 (72.7%)	17 (70.8%)	33 (71.7%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		2200 (100.0%)	2400 (100.0%)	4600 (100.0%)
Number of patients with events		600 (27.3%)	700 (29.2%)	1300 (28.3%)
Number of patients without events		1600 (72.7%)	1700 (70.8%)	3300 (71.7%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.084 [0.283, 4.156]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.018 [0.419, 2.472]			
p-value	0.9687			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.027 [-0.225, 0.278]			
ARR (Poisson), 95% CI	0.038 [-0.275, 0.351]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_01

Table 1009.1.3005.1.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Total Score of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 0)	Genotropin (N= 0)	Total (N= 0)
Number of patients at risk		0	0	0
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		0	0	0

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_01

Table 1009.1.3005.2.2
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years)
PRO Analysis Set

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 19)	Genotropin (N= 28)	Total (N= 47)
Observed Data:				
Number of patients at risk		17 (100.0%)	26 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		7 (41.2%)	10 (38.5%)	17 (39.5%)
Number of patients without events		10 (58.8%)	16 (61.5%)	26 (60.5%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1900 (100.0%)	2800 (100.0%)	4700 (100.0%)
Number of patients with events		779 (41.0%)	1075 (38.4%)	1854 (39.4%)
Number of patients without events		1121 (59.0%)	1725 (61.6%)	2846 (60.6%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.371 [0.369, 5.098]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.069 [0.526, 2.172]			
p-value	0.8545			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.021 [-0.273, 0.314]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.025 [-0.369, 0.420]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.2
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years)
PRO Analysis Set

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 35)	Genotropin (N= 35)	Total (N= 70)
Observed Data:				
Number of patients at risk		32 (100.0%)	33 (100.0%)	65 (100.0%)
Number of patients with events		15 (46.9%)	15 (45.5%)	30 (46.2%)
Number of patients without events		17 (53.1%)	18 (54.5%)	35 (53.8%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		3500 (100.0%)	3500 (100.0%)	7000 (100.0%)
Number of patients with events		1622 (46.3%)	1587 (45.3%)	3209 (45.8%)
Number of patients without events		1878 (53.7%)	1913 (54.7%)	3791 (54.2%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.106 [0.387, 3.161]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.120 [0.689, 1.818]*			
p-value	0.6481			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.035 [-0.202, 0.272]*			
ARR (Poisson), 95% CI	-0.054 [-0.359, 0.251]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 44)	Genotropin (N= 49)	Total (N= 93)
Observed Data:				
Number of patients at risk		41 (100.0%)	46 (100.0%)	87 (100.0%)
Number of patients with events		18 (43.9%)	20 (43.5%)	38 (43.7%)
Number of patients without events		23 (56.1%)	26 (56.5%)	49 (56.3%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		4400 (100.0%)	4900 (100.0%)	9300 (100.0%)
Number of patients with events		1905 (43.3%)	2131 (43.5%)	4036 (43.4%)
Number of patients without events		2495 (56.7%)	2769 (56.5%)	5264 (56.6%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.253 [0.505, 3.105]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.138 [0.730, 1.773]*			
p-value	0.5686			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.047 [-0.155, 0.249]*			
ARR (Poisson), 95% CI	-0.008 [-0.262, 0.246]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 10)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 24)
Observed Data:				
Number of patients at risk		8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of patients with events		4 (50.0%)	5 (38.5%)	9 (42.9%)
Number of patients without events		4 (50.0%)	8 (61.5%)	12 (57.1%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1000 (100.0%)	1400 (100.0%)	2400 (100.0%)
Number of patients with events		496 (49.6%)	531 (37.9%)	1027 (42.8%)
Number of patients without events		504 (50.4%)	869 (62.1%)	1373 (57.2%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.538 [0.243, 9.732]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.250 [0.464, 3.367]			
p-value	0.6589			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.083 [-0.365, 0.531]			
ARR (Poisson), 95% CI	0.033 [-0.606, 0.672]			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 32)	Genotropin (N= 39)	Total (N= 71)
Observed Data:				
Number of patients at risk		27 (100.0%)	35 (100.0%)	62 (100.0%)
Number of patients with events		17 (63.0%)	15 (42.9%)	32 (51.6%)
Number of patients without events		10 (37.0%)	20 (57.1%)	30 (48.4%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		3200 (100.0%)	3900 (100.0%)	7100 (100.0%)
Number of patients with events		1901 (59.4%)	1662 (42.6%)	3563 (50.2%)
Number of patients without events		1299 (40.6%)	2238 (57.4%)	3537 (49.8%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	2.305 [0.745, 7.132]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.127 [0.862, 1.473]*			
p-value	0.3826			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.158 [-0.069, 0.384]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.108 [-0.233, 0.448]			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 24)	Total (N= 46)
Observed Data:				
Number of patients at risk		22 (100.0%)	24 (100.0%)	46 (100.0%)
Number of patients with events		5 (22.7%)	10 (41.7%)	15 (32.6%)
Number of patients without events		17 (77.3%)	14 (58.3%)	31 (67.4%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		2200 (100.0%)	2400 (100.0%)	4600 (100.0%)
Number of patients with events		500 (22.7%)	1000 (41.7%)	1500 (32.6%)
Number of patients without events		1700 (77.3%)	1400 (58.3%)	3100 (67.4%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	0.460 [0.124, 1.711]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	0.603 [0.243, 1.499]			
p-value	0.2765			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	-0.183 [-0.440, 0.074]			
ARR (Poisson), 95% CI	-0.195 [-0.512, 0.121]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.2.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Physical Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 0)	Genotropin (N= 0)	Total (N= 0)
Number of patients at risk		0	0	0
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		0	0	0

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_02

Table 1009.1.3005.3.2
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years)
PRO Analysis Set

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 19)	Genotropin (N= 28)	Total (N= 47)
Observed Data:				
Number of patients at risk		17 (100.0%)	26 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		8 (47.1%)	10 (38.5%)	18 (41.9%)
Number of patients without events		9 (52.9%)	16 (61.5%)	25 (58.1%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1900 (100.0%)	2800 (100.0%)	4700 (100.0%)
Number of patients with events		860 (45.3%)	1103 (39.4%)	1963 (41.8%)
Number of patients without events		1040 (54.7%)	1697 (60.6%)	2737 (58.2%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	2.205 [0.525, 9.260]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.121 [0.717, 1.753]*			
p-value	0.6157			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.123 [-0.154, 0.401]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.144 [-0.245, 0.533]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.2
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Age Group (years)
PRO Analysis Set

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 35)	Genotropin (N= 35)	Total (N= 70)
Observed Data:				
Number of patients at risk		32 (100.0%)	33 (100.0%)	65 (100.0%)
Number of patients with events		13 (40.6%)	10 (30.3%)	23 (35.4%)
Number of patients without events		19 (59.4%)	23 (69.7%)	42 (64.6%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		3500 (100.0%)	3500 (100.0%)	7000 (100.0%)
Number of patients with events		1436 (41.0%)	1058 (30.2%)	2494 (35.6%)
Number of patients without events		2064 (59.0%)	2442 (69.8%)	4506 (64.4%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.685 [0.555, 5.118]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.391 [0.762, 2.537]*			
p-value	0.2821			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.096 [-0.129, 0.321]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.064 [-0.233, 0.362]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 44)	Genotropin (N= 49)	Total (N= 93)
Observed Data:				
Number of patients at risk		41 (100.0%)	46 (100.0%)	87 (100.0%)
Number of patients with events		15 (36.6%)	17 (37.0%)	32 (36.8%)
Number of patients without events		26 (63.4%)	29 (63.0%)	55 (63.2%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		4400 (100.0%)	4900 (100.0%)	9300 (100.0%)
Number of patients with events		1560 (35.5%)	1833 (37.4%)	3393 (36.5%)
Number of patients without events		2840 (64.5%)	3067 (62.6%)	5907 (63.5%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.306 [0.498, 3.422]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.156 [0.687, 1.943]*			
p-value	0.5858			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.068 [-0.133, 0.269]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.056 [-0.199, 0.311]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 10)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 24)
Observed Data:				
Number of patients at risk		8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of patients with events		6 (75.0%)	3 (23.1%)	9 (42.9%)
Number of patients without events		2 (25.0%)	10 (76.9%)	12 (57.1%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1000 (100.0%)	1400 (100.0%)	2400 (100.0%)
Number of patients with events		736 (73.6%)	328 (23.4%)	1064 (44.3%)
Number of patients without events		264 (26.4%)	1072 (76.6%)	1336 (55.7%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	8.567 [0.913, 80.383]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.651 [0.708, 3.850]*			
p-value	0.2464			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.408 [-0.025, 0.840]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.400 [-0.265, 1.065]			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 32)	Genotropin (N= 39)	Total (N= 71)
Observed Data:				
Number of patients at risk		27 (100.0%)	35 (100.0%)	62 (100.0%)
Number of patients with events		11 (40.7%)	10 (28.6%)	21 (33.9%)
Number of patients without events		16 (59.3%)	25 (71.4%)	41 (66.1%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		3200 (100.0%)	3900 (100.0%)	7100 (100.0%)
Number of patients with events		1296 (40.5%)	1161 (29.8%)	2457 (34.6%)
Number of patients without events		1904 (59.5%)	2739 (70.2%)	4643 (65.4%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.786 [0.576, 5.535]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.353 [0.728, 2.511]*			
p-value	0.3388			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.107 [-0.126, 0.340]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.084 [-0.209, 0.376]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 24)	Total (N= 46)
Observed Data:				
Number of patients at risk		22 (100.0%)	24 (100.0%)	46 (100.0%)
Number of patients with events		10 (45.5%)	10 (41.7%)	20 (43.5%)
Number of patients without events		12 (54.5%)	14 (58.3%)	26 (56.5%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		2200 (100.0%)	2400 (100.0%)	4600 (100.0%)
Number of patients with events		1000 (45.5%)	1000 (41.7%)	2000 (43.5%)
Number of patients without events		1200 (54.5%)	1400 (58.3%)	2600 (56.5%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.901 [0.477, 7.575]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.102 [0.729, 1.665]*			
p-value	0.6453			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.106 [-0.196, 0.408]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.110 [-0.279, 0.500]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.3.4
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Social Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Region
PRO Analysis Set

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 0)	Genotropin (N= 0)	Total (N= 0)
Number of patients at risk		0	0	0
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		0	0	0

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_03

Table 1009.1.3005.4.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Emotional Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 44)	Genotropin (N= 49)	Total (N= 93)
Observed Data:				
Number of patients at risk		41 (100.0%)	46 (100.0%)	87 (100.0%)
Number of patients with events		14 (34.1%)	16 (34.8%)	30 (34.5%)
Number of patients without events		27 (65.9%)	30 (65.2%)	57 (65.5%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		4400 (100.0%)	4900 (100.0%)	9300 (100.0%)
Number of patients with events		1431 (32.5%)	1729 (35.3%)	3160 (34.0%)
Number of patients without events		2969 (67.5%)	3171 (64.7%)	6140 (66.0%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	1.329 [0.473, 3.735]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.031 [1.018, 1.045]*			
p-value	-			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.045 [-0.183, 0.272]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.082 [-0.342, 0.505]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_04

Table 1009.1.3005.4.1
Somatrogon, C0311009
QoLISSY Core Questionnaire - Effect Measures of Proportion of Subjects with Improvement in Emotional Dimension of at least MID=15 (Imputed Data - FCS) by Gender
PRO Analysis Set

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 10)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 24)
Observed Data:				
Number of patients at risk		8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of patients with events		3 (37.5%)	2 (15.4%)	5 (23.8%)
Number of patients without events		5 (62.5%)	11 (84.6%)	16 (76.2%)
Imputed Data (100-fold multiple imputation):				
Number of patients at risk		1000 (100.0%)	1400 (100.0%)	2400 (100.0%)
Number of patients with events		439 (43.9%)	218 (15.6%)	657 (27.4%)
Number of patients without events		561 (56.1%)	1182 (84.4%)	1743 (72.6%)
Odds Ratio [a]				
OR, 95% CI	3.504 [0.368, 33.356]			
Relative Risk [b]				
RR, 95% CI	1.167 [0.620, 2.199]*			
p-value	0.6323			
Absolute Risk Reduction [c]				
ARR (Binomial), 95% CI	0.173 [-0.276, 0.621]*			
ARR (Poisson), 95% CI	0.165 [-0.632, 0.962]*			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, FCS=fully conditional specification, GH=Growth hormone, GLM=generalized linear model, MID=minimal important difference, N=number of patients, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PRO=patient reported outcome, RR=relative risk.
Note: Results shown in the second column based on GLMs with classification term for treatment and baseline score included as a covariate. The GLMs were fitted by SAS PROC GENMOD with different link-functions and/or distributions. PRO analysis set = all subjects of the full analysis set who completed the questionnaire at least at baseline.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method and pooled by PROC MIANALYZE. In case in certain subgroups no data is missing no imputation is applied.
[a] Estimated by a GLM with binomial distribution and logit as link function, [b] Estimated by a GLM with binomial distribution and log as link function. Two-sided p-value for pooled RR is presented if any imputation is applied. [c] Estimated by a GLM with binomial/poisson distribution and identity as link function. ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin.
* = at least one model had convergence issues.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_3005_04

Table 1009.1.2001.1.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		41 (95.3%)	42 (89.4%)	83 (92.2%)
Number of patients without events		2 (4.7%)	5 (10.6%)	7 (7.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.440 [0.448, 13.297]			
Stratified OR, 95% CI	2.186 [0.475, 10.064]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.067 [0.948, 1.201]			
Stratified RR, 95% CI	1.082 [0.871, 1.344]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.060 [-0.048, 0.168]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.072 [-0.041, 0.185]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4375			
Stratified p-value	0.2293			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		54 (81.8%)	55 (80.9%)	109 (81.3%)
Number of patients without events		12 (18.2%)	13 (19.1%)	25 (18.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.064 [0.446, 2.538]			
Stratified OR, 95% CI	1.221 [0.473, 3.150]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.012 [0.860, 1.190]			
Stratified RR, 95% CI	1.110 [0.930, 1.325]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.009 [-0.123, 0.141]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.040 [-0.093, 0.173]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.8894			
Stratified p-value	0.5571			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		70 (85.4%)	67 (84.8%)	137 (85.1%)
Number of patients without events		12 (14.6%)	12 (15.2%)	24 (14.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.045 [0.439, 2.487]			
Stratified OR, 95% CI	1.161 [0.447, 3.018]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.007 [0.884, 1.146]			
Stratified RR, 95% CI	1.046 [0.893, 1.227]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.006 [-0.105, 0.116]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.020 [-0.087, 0.126]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.9212			
Stratified p-value	0.7140			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		25 (92.6%)	30 (83.3%)	55 (87.3%)
Number of patients without events		2 (7.4%)	6 (16.7%)	8 (12.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.500 [0.463, 13.495]			
Stratified OR, 95% CI	2.416 [0.541, 10.789]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.111 [0.927, 1.331]			
Stratified RR, 95% CI	1.269 [0.967, 1.664]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.093 [-0.064, 0.249]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.154 [-0.014, 0.322]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4483			
Stratified p-value	0.1193			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		19 (86.4%)	15 (71.4%)	34 (79.1%)
Number of patients without events		3 (13.6%)	6 (28.6%)	9 (20.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.533 [0.542, 11.845]			
Stratified OR, 95% CI	2.852 [0.572, 14.211]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.209 [0.880, 1.661]			
Stratified RR, 95% CI	1.189 [0.671, 2.106]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.149 [-0.091, 0.390]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.206 [-0.044, 0.456]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2806			
Stratified p-value	0.1275			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		49 (92.5%)	50 (89.3%)	99 (90.8%)
Number of patients without events		4 (7.5%)	6 (10.7%)	10 (9.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.470 [0.391, 5.531]			
Stratified OR, 95% CI	1.392 [0.375, 5.167]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.035 [0.919, 1.166]			
Stratified RR, 95% CI	1.126 [0.963, 1.315]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.032 [-0.076, 0.139]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.039 [-0.070, 0.148]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7429			
Stratified p-value	0.5018			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		27 (79.4%)	32 (84.2%)	59 (81.9%)
Number of patients without events		7 (20.6%)	6 (15.8%)	13 (18.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.723 [0.217, 2.413]			
Stratified OR, 95% CI	0.931 [0.249, 3.487]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.943 [0.757, 1.175]			
Stratified RR, 95% CI	0.958 [0.685, 1.340]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.048 [-0.227, 0.131]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.187, 0.161]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5972			
Stratified p-value	0.8849			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		45 (100.0%)	47 (94.0%)	92 (96.8%)
Number of patients without events		0	3 (6.0%)	3 (3.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	6.705 [0.337, 133.47]			
Stratified OR, 95% CI	3.920 [0.371, 41.375]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.064 [0.992, 1.141]			
Stratified RR, 95% CI	1.231 [0.955, 1.587]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.060 [-0.006, 0.126]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.054 [-0.011, 0.119]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2441			
Stratified p-value	0.1299			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		42 (80.8%)	39 (76.5%)	81 (78.6%)
Number of patients without events		10 (19.2%)	12 (23.5%)	22 (21.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.292 [0.502, 3.327]			
Stratified OR, 95% CI	1.317 [0.484, 3.584]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.056 [0.863, 1.293]			
Stratified RR, 95% CI	1.068 [0.901, 1.266]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.043 [-0.115, 0.201]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.056 [-0.097, 0.208]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5946			
Stratified p-value	0.4849			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.1.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		8 (66.7%)	11 (78.6%)	19 (73.1%)
Number of patients without events		4 (33.3%)	3 (21.4%)	7 (26.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.545 [0.095, 3.146]			
Stratified OR, 95% CI	1.106 [0.211, 5.800]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.848 [0.523, 1.378]			
Stratified RR, 95% CI	0.856 [0.484, 1.516]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.119 [-0.462, 0.223]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.033 [-0.460, 0.526]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6652			
Stratified p-value	0.8886			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_01

Table 1009.1.2001.2.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		41 (95.3%)	41 (87.2%)	82 (91.1%)
Number of patients without events		2 (4.7%)	6 (12.8%)	8 (8.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.000 [0.572, 15.744]			
Stratified OR, 95% CI	2.345 [0.587, 9.377]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.093 [0.962, 1.242]			
Stratified RR, 95% CI	1.088 [0.951, 1.244]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.081 [-0.033, 0.195]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.096 [-0.025, 0.216]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2705			
Stratified p-value	0.1371			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		54 (81.8%)	54 (79.4%)	108 (80.6%)
Number of patients without events		12 (18.2%)	14 (20.6%)	26 (19.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.167 [0.494, 2.753]			
Stratified OR, 95% CI	1.221 [0.473, 3.150]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.030 [0.873, 1.216]			
Stratified RR, 95% CI	1.110 [0.930, 1.325]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.024 [-0.110, 0.158]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.040 [-0.093, 0.173]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7247			
Stratified p-value	0.5571			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		70 (85.4%)	66 (83.5%)	136 (84.5%)
Number of patients without events		12 (14.6%)	13 (16.5%)	25 (15.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.149 [0.489, 2.698]			
Stratified OR, 95% CI	1.258 [0.502, 3.148]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.022 [0.895, 1.167]			
Stratified RR, 95% CI	1.067 [0.950, 1.198]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.018 [-0.094, 0.130]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.032 [-0.077, 0.142]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7497			
Stratified p-value	0.5556			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		25 (92.6%)	29 (80.6%)	54 (85.7%)
Number of patients without events		2 (7.4%)	7 (19.4%)	9 (14.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.017 [0.574, 15.869]			
Stratified OR, 95% CI	2.416 [0.541, 10.789]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.149 [0.948, 1.394]			
Stratified RR, 95% CI	1.269 [0.967, 1.664]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.120 [-0.042, 0.283]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.154 [-0.014, 0.322]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2788			
Stratified p-value	0.1193			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		19 (86.4%)	15 (71.4%)	34 (79.1%)
Number of patients without events		3 (13.6%)	6 (28.6%)	9 (20.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.533 [0.542, 11.845]			
Stratified OR, 95% CI	2.852 [0.572, 14.211]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.209 [0.880, 1.661]			
Stratified RR, 95% CI	1.189 [0.671, 2.106]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.149 [-0.091, 0.390]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.206 [-0.044, 0.456]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2806			
Stratified p-value	0.1275			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		49 (92.5%)	48 (85.7%)	97 (89.0%)
Number of patients without events		4 (7.5%)	8 (14.3%)	12 (11.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.042 [0.577, 7.230]			
Stratified OR, 95% CI	1.564 [0.462, 5.289]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.079 [0.946, 1.230]			
Stratified RR, 95% CI	1.110 [0.989, 1.245]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.067 [-0.049, 0.183]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.058 [-0.057, 0.173]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3618			
Stratified p-value	0.3379			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		27 (79.4%)	32 (84.2%)	59 (81.9%)
Number of patients without events		7 (20.6%)	6 (15.8%)	13 (18.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.723 [0.217, 2.413]			
Stratified OR, 95% CI	0.931 [0.249, 3.487]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.943 [0.757, 1.175]			
Stratified RR, 95% CI	0.958 [0.685, 1.340]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.048 [-0.227, 0.131]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.187, 0.161]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5972			
Stratified p-value	0.8849			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		45 (100.0%)	46 (92.0%)	91 (95.8%)
Number of patients without events		0	4 (8.0%)	4 (4.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	8.806 [0.461, 168.29]			
Stratified OR, 95% CI	3.684 [0.541, 25.067]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.087 [1.002, 1.180]			
Stratified RR, 95% CI	1.133 [0.983, 1.305]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.080 [0.005, 0.155]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.077 [0.001, 0.153]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1191			
Stratified p-value	0.0696			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		42 (80.8%)	39 (76.5%)	81 (78.6%)
Number of patients without events		10 (19.2%)	12 (23.5%)	22 (21.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.292 [0.502, 3.327]			
Stratified OR, 95% CI	1.317 [0.484, 3.584]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.056 [0.863, 1.293]			
Stratified RR, 95% CI	1.068 [0.901, 1.266]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.043 [-0.115, 0.201]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.056 [-0.097, 0.208]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5946			
Stratified p-value	0.4849			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.2.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		8 (66.7%)	10 (71.4%)	18 (69.2%)
Number of patients without events		4 (33.3%)	4 (28.6%)	8 (30.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.800 [0.151, 4.245]			
Stratified OR, 95% CI	1.106 [0.211, 5.800]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.933 [0.555, 1.569]			
Stratified RR, 95% CI	0.856 [0.484, 1.516]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.048 [-0.404, 0.309]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.033 [-0.460, 0.526]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8886			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_02

Table 1009.1.2001.9.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		26 (60.5%)	18 (38.3%)	44 (48.9%)
Number of patients without events		17 (39.5%)	29 (61.7%)	46 (51.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.464 [1.055, 5.755]			
Stratified OR, 95% CI	2.125 [0.729, 6.192]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.579 [1.021, 2.442]			
Stratified RR, 95% CI	1.593 [1.079, 2.354]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.222 [0.020, 0.423]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.210 [0.020, 0.401]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0356			
Stratified p-value	0.0355			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		28 (42.4%)	20 (29.4%)	48 (35.8%)
Number of patients without events		38 (57.6%)	48 (70.6%)	86 (64.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.768 [0.866, 3.613]			
Stratified OR, 95% CI	2.291 [0.958, 5.479]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.442 [0.908, 2.292]			
Stratified RR, 95% CI	1.346 [0.856, 2.119]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.130 [-0.031, 0.291]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.158 [0.006, 0.311]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1163			
Stratified p-value	0.0500			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		42 (51.2%)	26 (32.9%)	68 (42.2%)
Number of patients without events		40 (48.8%)	53 (67.1%)	93 (57.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.140 [1.130, 4.053]			
Stratified OR, 95% CI	2.421 [1.114, 5.260]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.556 [1.065, 2.274]			
Stratified RR, 95% CI	1.504 [1.093, 2.070]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.183 [0.033, 0.333]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.204 [0.066, 0.341]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0187			
Stratified p-value	0.0056			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		12 (44.4%)	12 (33.3%)	24 (38.1%)
Number of patients without events		15 (55.6%)	24 (66.7%)	39 (61.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.600 [0.572, 4.472]			
Stratified OR, 95% CI	1.702 [0.430, 6.732]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.333 [0.713, 2.492]			
Stratified RR, 95% CI	1.362 [0.621, 2.989]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.111 [-0.131, 0.354]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.104 [-0.133, 0.341]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3688			
Stratified p-value	0.3850			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		8 (36.4%)	6 (28.6%)	14 (32.6%)
Number of patients without events		14 (63.6%)	15 (71.4%)	29 (67.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.429 [0.395, 5.163]			
Stratified OR, 95% CI	1.709 [0.438, 6.672]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.273 [0.531, 3.048]			
Stratified RR, 95% CI	1.462 [0.699, 3.057]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.078 [-0.201, 0.357]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.126 [-0.174, 0.426]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5857			
Stratified p-value	0.4379			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		30 (56.6%)	18 (32.1%)	48 (44.0%)
Number of patients without events		23 (43.4%)	38 (67.9%)	61 (56.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.754 [1.261, 6.011]			
Stratified OR, 95% CI	3.184 [1.146, 8.842]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.761 [1.126, 2.755]			
Stratified RR, 95% CI	1.695 [1.157, 2.483]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.245 [0.064, 0.426]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.233 [0.074, 0.393]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0101			
Stratified p-value	0.0071			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		16 (47.1%)	14 (36.8%)	30 (41.7%)
Number of patients without events		18 (52.9%)	24 (63.2%)	42 (58.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.524 [0.594, 3.910]			
Stratified OR, 95% CI	1.659 [0.498, 5.521]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.277 [0.738, 2.210]			
Stratified RR, 95% CI	1.074 [0.587, 1.964]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.102 [-0.125, 0.329]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.127 [-0.088, 0.343]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3800			
Stratified p-value	0.2405			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		33 (73.3%)	28 (56.0%)	61 (64.2%)
Number of patients without events		12 (26.7%)	22 (44.0%)	34 (35.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.161 [0.910, 5.132]			
Stratified OR, 95% CI	1.953 [0.697, 5.473]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.310 [0.968, 1.772]			
Stratified RR, 95% CI	1.432 [1.021, 2.009]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.173 [-0.015, 0.362]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.169 [-0.024, 0.361]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0785			
Stratified p-value	0.0891			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		18 (34.6%)	8 (15.7%)	26 (25.2%)
Number of patients without events		34 (65.4%)	43 (84.3%)	77 (74.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.846 [1.104, 7.332]			
Stratified OR, 95% CI	2.454 [0.924, 6.522]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.207 [1.055, 4.615]			
Stratified RR, 95% CI	1.646 [0.839, 3.229]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.189 [0.026, 0.353]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.191 [0.021, 0.361]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0270			
Stratified p-value	0.0331			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.9.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		3 (25.0%)	2 (14.3%)	5 (19.2%)
Number of patients without events		9 (75.0%)	12 (85.7%)	21 (80.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.000 [0.274, 14.587]			
Stratified OR, 95% CI	2.437 [0.261, 22.718]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.750 [0.348, 8.795]			
Stratified RR, 95% CI	1.728 [0.416, 7.177]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.107 [-0.199, 0.413]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.167 [-0.146, 0.479]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6348			
Stratified p-value	0.3722			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_09

Table 1009.1.2001.10.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		22 (51.2%)	14 (29.8%)	36 (40.0%)
Number of patients without events		21 (48.8%)	33 (70.2%)	54 (60.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.469 [1.040, 5.865]			
Stratified OR, 95% CI	2.128 [0.813, 5.570]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.718 [1.014, 2.910]			
Stratified RR, 95% CI	1.538 [0.975, 2.427]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.214 [0.015, 0.412]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.197 [-0.007, 0.401]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0387			
Stratified p-value	0.0621			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		21 (31.8%)	15 (22.1%)	36 (26.9%)
Number of patients without events		45 (68.2%)	53 (77.9%)	98 (73.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.649 [0.761, 3.570]			
Stratified OR, 95% CI	1.763 [0.731, 4.253]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.442 [0.816, 2.549]			
Stratified RR, 95% CI	1.256 [0.843, 1.871]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.098 [-0.052, 0.247]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.109 [-0.039, 0.257]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2026			
Stratified p-value	0.1558			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Injection site pain (PT)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		35 (42.7%)	21 (26.6%)	56 (34.8%)
Number of patients without events		47 (57.3%)	58 (73.4%)	105 (65.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.057 [1.059, 3.995]			
Stratified OR, 95% CI	2.166 [1.014, 4.629]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.606 [1.030, 2.503]			
Stratified RR, 95% CI	1.391 [0.939, 2.061]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.161 [0.016, 0.306]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.169 [0.028, 0.310]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0320			
Stratified p-value	0.0214			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Injection site pain (PT)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		8 (29.6%)	8 (22.2%)	16 (25.4%)
Number of patients without events		19 (70.4%)	28 (77.8%)	47 (74.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.474 [0.471, 4.608]			
Stratified OR, 95% CI	1.383 [0.394, 4.850]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.333 [0.574, 3.099]			
Stratified RR, 95% CI	1.343 [0.843, 2.140]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.074 [-0.145, 0.293]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.070 [-0.162, 0.303]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5039			
Stratified p-value	0.5520			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		7 (31.8%)	4 (19.0%)	11 (25.6%)
Number of patients without events		15 (68.2%)	17 (81.0%)	32 (74.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.983 [0.484, 8.133]			
Stratified OR, 95% CI	1.914 [0.475, 7.722]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.670 [0.571, 4.885]			
Stratified RR, 95% CI	1.476 [0.611, 3.568]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.128 [-0.129, 0.385]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.150 [-0.154, 0.455]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4876			
Stratified p-value	0.3253			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		23 (43.4%)	13 (23.2%)	36 (33.0%)
Number of patients without events		30 (56.6%)	43 (76.8%)	73 (67.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.536 [1.112, 5.784]			
Stratified OR, 95% CI	2.514 [0.961, 6.579]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.869 [1.060, 3.296]			
Stratified RR, 95% CI	1.646 [1.027, 2.637]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.202 [0.029, 0.375]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.179 [0.016, 0.342]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0251			
Stratified p-value	0.0400			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		13 (38.2%)	12 (31.6%)	25 (34.7%)
Number of patients without events		21 (61.8%)	26 (68.4%)	47 (65.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.341 [0.507, 3.548]			
Stratified OR, 95% CI	1.323 [0.425, 4.118]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.211 [0.642, 2.282]			
Stratified RR, 95% CI	1.154 [0.747, 1.781]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.067 [-0.154, 0.287]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.089 [-0.129, 0.308]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5537			
Stratified p-value	0.4188			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		26 (57.8%)	21 (42.0%)	47 (49.5%)
Number of patients without events		19 (42.2%)	29 (58.0%)	48 (50.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.890 [0.836, 4.272]			
Stratified OR, 95% CI	1.889 [0.748, 4.771]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.376 [0.913, 2.074]			
Stratified RR, 95% CI	1.339 [0.955, 1.878]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.158 [-0.041, 0.357]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.155 [-0.050, 0.360]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1246			
Stratified p-value	0.1401			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		15 (28.8%)	7 (13.7%)	22 (21.4%)
Number of patients without events		37 (71.2%)	44 (86.3%)	81 (78.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.548 [0.939, 6.913]			
Stratified OR, 95% CI	2.073 [0.768, 5.596]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.102 [0.935, 4.723]			
Stratified RR, 95% CI	1.521 [0.740, 3.130]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.151 [-0.004, 0.306]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.151 [-0.013, 0.315]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0612			
Stratified p-value	0.0753			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.10.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		2 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (11.5%)
Number of patients without events		10 (83.3%)	13 (92.9%)	23 (88.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.600 [0.205, 32.904]			
Stratified OR, 95% CI	1.421 [0.145, 13.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.333 [0.240, 22.659]			
Stratified RR, 95% CI	1.391 [0.296, 6.528]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.095 [-0.155, 0.346]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.067 [-0.246, 0.380]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5800			
Stratified p-value	0.6949			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_10

Table 1009.1.2001.15.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Investigations (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		4 (9.3%)	14 (29.8%)	18 (20.0%)
Number of patients without events		39 (90.7%)	33 (70.2%)	72 (80.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.242 [0.073, 0.806]			
Stratified OR, 95% CI	0.199 [0.059, 0.672]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.312 [0.111, 0.876]			
Stratified RR, 95% CI	0.315 [0.124, 0.805]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.205 [-0.362, -0.048]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.243 [-0.397, -0.090]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0184			
Stratified p-value	0.0048			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Investigations (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		4 (6.1%)	8 (11.8%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		62 (93.9%)	60 (88.2%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.484 [0.138, 1.692]			
Stratified OR, 95% CI	0.628 [0.198, 1.993]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.515 [0.163, 1.629]			
Stratified RR, 95% CI	0.690 [0.283, 1.683]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.057 [-0.153, 0.039]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.061 [-0.163, 0.042]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3657			
Stratified p-value	0.2493			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Investigations (SOC)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		7 (8.5%)	18 (22.8%)	25 (15.5%)
Number of patients without events		75 (91.5%)	61 (77.2%)	136 (84.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.316 [0.124, 0.807]			
Stratified OR, 95% CI	0.383 [0.150, 0.979]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.375 [0.166, 0.848]			
Stratified RR, 95% CI	0.500 [0.242, 1.033]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.142 [-0.253, -0.032]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.133 [-0.244, -0.022]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0126			
Stratified p-value	0.0208			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Investigations (SOC)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		1 (3.7%)	4 (11.1%)	5 (7.9%)
Number of patients without events		26 (96.3%)	32 (88.9%)	58 (92.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.308 [0.032, 2.924]			
Stratified OR, 95% CI	0.300 [0.047, 1.917]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.333 [0.039, 2.815]			
Stratified RR, 95% CI	0.394 [0.096, 1.627]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.074 [-0.199, 0.051]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.141 [-0.263, -0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3813			
Stratified p-value	0.0584			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		2 (9.1%)	4 (19.0%)	6 (14.0%)
Number of patients without events		20 (90.9%)	17 (81.0%)	37 (86.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.425 [0.069, 2.613]			
Stratified OR, 95% CI	0.356 [0.052, 2.448]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.477 [0.097, 2.337]			
Stratified RR, 95% CI	0.559 [0.155, 2.010]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.100 [-0.306, 0.107]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.140 [-0.350, 0.071]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4121			
Stratified p-value	0.1990			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		5 (9.4%)	8 (14.3%)	13 (11.9%)
Number of patients without events		48 (90.6%)	48 (85.7%)	96 (88.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.625 [0.191, 2.048]			
Stratified OR, 95% CI	0.591 [0.171, 2.049]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.660 [0.231, 1.892]			
Stratified RR, 95% CI	0.641 [0.219, 1.879]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.049 [-0.169, 0.072]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.067 [-0.193, 0.059]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4347			
Stratified p-value	0.3085			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	10 (26.3%)	11 (15.3%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	28 (73.7%)	61 (84.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.085 [0.010, 0.704]			
Stratified OR, 95% CI	0.199 [0.049, 0.810]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.112 [0.015, 0.828]			
Stratified RR, 95% CI	0.324 [0.114, 0.917]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.234 [-0.385, -0.083]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.235 [-0.384, -0.085]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0075			
Stratified p-value	0.0059			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		4 (8.9%)	10 (20.0%)	14 (14.7%)
Number of patients without events		41 (91.1%)	40 (80.0%)	81 (85.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.390 [0.113, 1.347]			
Stratified OR, 95% CI	0.451 [0.129, 1.575]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.444 [0.150, 1.318]			
Stratified RR, 95% CI	0.576 [0.219, 1.514]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.111 [-0.250, 0.027]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.124 [-0.262, 0.014]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1551			
Stratified p-value	0.0940			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.7%)	10 (19.6%)	14 (13.6%)
Number of patients without events		48 (92.3%)	41 (80.4%)	89 (86.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.342 [0.100, 1.171]			
Stratified OR, 95% CI	0.360 [0.106, 1.229]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.392 [0.131, 1.171]			
Stratified RR, 95% CI	0.454 [0.171, 1.201]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.119 [-0.250, 0.012]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.124 [-0.253, 0.004]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0916			
Stratified p-value	0.0654			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.15.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (14.3%)	2 (7.7%)
Number of patients without events		12 (100.0%)	12 (85.7%)	24 (92.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.200 [0.009, 4.602]			
Stratified OR, 95% CI	0.125 [0.007, 2.221]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.231 [0.012, 4.383]			
Stratified RR, 95% CI	0.270 [0.040, 1.834]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.143 [-0.326, 0.040]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.233 [-0.510, 0.044]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4831			
Stratified p-value	0.0896			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_15

Table 1009.1.2001.26.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		26 (60.5%)	17 (36.2%)	43 (47.8%)
Number of patients without events		17 (39.5%)	30 (63.8%)	47 (52.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.699 [1.150, 6.334]			
Stratified OR, 95% CI	2.210 [0.759, 6.440]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.672 [1.066, 2.622]			
Stratified RR, 95% CI	1.715 [1.111, 2.645]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.243 [0.042, 0.444]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.234 [0.040, 0.428]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0212			
Stratified p-value	0.0212			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		28 (42.4%)	20 (29.4%)	48 (35.8%)
Number of patients without events		38 (57.6%)	48 (70.6%)	86 (64.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.768 [0.866, 3.613]			
Stratified OR, 95% CI	2.291 [0.958, 5.479]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.442 [0.908, 2.292]			
Stratified RR, 95% CI	1.346 [0.856, 2.119]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.130 [-0.031, 0.291]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.158 [0.006, 0.311]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1163			
Stratified p-value	0.0500			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		42 (51.2%)	25 (31.6%)	67 (41.6%)
Number of patients without events		40 (48.8%)	54 (68.4%)	94 (58.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.268 [1.193, 4.310]			
Stratified OR, 95% CI	2.471 [1.137, 5.370]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.619 [1.099, 2.383]			
Stratified RR, 95% CI	1.561 [1.109, 2.197]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.196 [0.047, 0.345]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.217 [0.078, 0.355]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0118			
Stratified p-value	0.0035			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		12 (44.4%)	12 (33.3%)	24 (38.1%)
Number of patients without events		15 (55.6%)	24 (66.7%)	39 (61.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.600 [0.572, 4.472]			
Stratified OR, 95% CI	1.702 [0.430, 6.732]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.333 [0.713, 2.492]			
Stratified RR, 95% CI	1.362 [0.621, 2.989]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.111 [-0.131, 0.354]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.104 [-0.133, 0.341]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3688			
Stratified p-value	0.3850			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		8 (36.4%)	6 (28.6%)	14 (32.6%)
Number of patients without events		14 (63.6%)	15 (71.4%)	29 (67.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.429 [0.395, 5.163]			
Stratified OR, 95% CI	1.709 [0.438, 6.672]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.273 [0.531, 3.048]			
Stratified RR, 95% CI	1.462 [0.699, 3.057]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.078 [-0.201, 0.357]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.126 [-0.174, 0.426]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5857			
Stratified p-value	0.4379			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		30 (56.6%)	17 (30.4%)	47 (43.1%)
Number of patients without events		23 (43.4%)	39 (69.6%)	62 (56.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.992 [1.362, 6.574]			
Stratified OR, 95% CI	3.300 [1.189, 9.164]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.865 [1.175, 2.958]			
Stratified RR, 95% CI	1.842 [1.207, 2.811]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.262 [0.083, 0.442]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.253 [0.091, 0.415]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0057			
Stratified p-value	0.0040			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		16 (47.1%)	14 (36.8%)	30 (41.7%)
Number of patients without events		18 (52.9%)	24 (63.2%)	42 (58.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.524 [0.594, 3.910]			
Stratified OR, 95% CI	1.659 [0.498, 5.521]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.277 [0.738, 2.210]			
Stratified RR, 95% CI	1.074 [0.587, 1.964]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.102 [-0.125, 0.329]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.127 [-0.088, 0.343]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3800			
Stratified p-value	0.2405			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		33 (73.3%)	27 (54.0%)	60 (63.2%)
Number of patients without events		12 (26.7%)	23 (46.0%)	35 (36.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.343 [0.988, 5.556]			
Stratified OR, 95% CI	2.026 [0.723, 5.677]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.358 [0.995, 1.853]			
Stratified RR, 95% CI	1.482 [1.028, 2.137]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.193 [0.004, 0.382]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.192 [-0.004, 0.387]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0511			
Stratified p-value	0.0572			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		18 (34.6%)	8 (15.7%)	26 (25.2%)
Number of patients without events		34 (65.4%)	43 (84.3%)	77 (74.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.846 [1.104, 7.332]			
Stratified OR, 95% CI	2.454 [0.924, 6.522]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.207 [1.055, 4.615]			
Stratified RR, 95% CI	1.646 [0.839, 3.229]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.189 [0.026, 0.353]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.191 [0.021, 0.361]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0270			
Stratified p-value	0.0331			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.26.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		3 (25.0%)	2 (14.3%)	5 (19.2%)
Number of patients without events		9 (75.0%)	12 (85.7%)	21 (80.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.000 [0.274, 14.587]			
Stratified OR, 95% CI	2.437 [0.261, 22.718]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.750 [0.348, 8.795]			
Stratified RR, 95% CI	1.728 [0.416, 7.177]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.107 [-0.199, 0.413]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.167 [-0.146, 0.479]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6348			
Stratified p-value	0.3722			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_26

Table 1009.1.2001.27.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		22 (51.2%)	13 (27.7%)	35 (38.9%)
Number of patients without events		21 (48.8%)	34 (72.3%)	55 (61.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.740 [1.142, 6.574]			
Stratified OR, 95% CI	2.314 [0.883, 6.066]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.850 [1.071, 3.196]			
Stratified RR, 95% CI	1.655 [1.013, 2.703]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.235 [0.038, 0.432]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.221 [0.016, 0.426]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0223			
Stratified p-value	0.0380			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		20 (30.3%)	15 (22.1%)	35 (26.1%)
Number of patients without events		46 (69.7%)	53 (77.9%)	99 (73.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.536 [0.706, 3.342]			
Stratified OR, 95% CI	1.576 [0.653, 3.800]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.374 [0.771, 2.447]			
Stratified RR, 95% CI	1.103 [0.652, 1.867]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.082 [-0.066, 0.231]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.087 [-0.064, 0.239]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2774			
Stratified p-value	0.2610			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Injection site pain (PT)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		35 (42.7%)	20 (25.3%)	55 (34.2%)
Number of patients without events		47 (57.3%)	59 (74.7%)	106 (65.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.197 [1.124, 4.292]			
Stratified OR, 95% CI	2.283 [1.068, 4.880]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.686 [1.070, 2.655]			
Stratified RR, 95% CI	1.449 [0.958, 2.193]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.174 [0.030, 0.317]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.182 [0.040, 0.323]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0202			
Stratified p-value	0.0138			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Injection site pain (PT)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		7 (25.9%)	8 (22.2%)	15 (23.8%)
Number of patients without events		20 (74.1%)	28 (77.8%)	48 (76.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.225 [0.382, 3.929]			
Stratified OR, 95% CI	1.101 [0.314, 3.858]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.167 [0.482, 2.822]			
Stratified RR, 95% CI	1.157 [0.564, 2.374]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.037 [-0.177, 0.251]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.018 [-0.223, 0.260]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7327			
Stratified p-value	0.8809			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		7 (31.8%)	4 (19.0%)	11 (25.6%)
Number of patients without events		15 (68.2%)	17 (81.0%)	32 (74.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.983 [0.484, 8.133]			
Stratified OR, 95% CI	1.914 [0.475, 7.722]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.670 [0.571, 4.885]			
Stratified RR, 95% CI	1.476 [0.611, 3.568]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.128 [-0.129, 0.385]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.150 [-0.154, 0.455]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4876			
Stratified p-value	0.3253			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		23 (43.4%)	12 (21.4%)	35 (32.1%)
Number of patients without events		30 (56.6%)	44 (78.6%)	74 (67.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.811 [1.216, 6.500]			
Stratified OR, 95% CI	2.736 [1.044, 7.168]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.025 [1.125, 3.647]			
Stratified RR, 95% CI	1.802 [1.082, 3.000]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.220 [0.048, 0.391]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.198 [0.034, 0.363]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0141			
Stratified p-value	0.0237			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection site pain (PT)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		12 (35.3%)	12 (31.6%)	24 (33.3%)
Number of patients without events		22 (64.7%)	26 (68.4%)	48 (66.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.182 [0.443, 3.152]			
Stratified OR, 95% CI	1.097 [0.352, 3.414]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.118 [0.582, 2.147]			
Stratified RR, 95% CI	0.885 [0.478, 1.640]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.037 [-0.181, 0.255]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.050 [-0.176, 0.275]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7385			
Stratified p-value	0.6589			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		25 (55.6%)	20 (40.0%)	45 (47.4%)
Number of patients without events		20 (44.4%)	30 (60.0%)	50 (52.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.875 [0.829, 4.240]			
Stratified OR, 95% CI	1.801 [0.712, 4.555]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.389 [0.905, 2.132]			
Stratified RR, 95% CI	1.319 [0.858, 2.026]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.156 [-0.043, 0.354]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.147 [-0.065, 0.360]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1295			
Stratified p-value	0.1688			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		15 (28.8%)	7 (13.7%)	22 (21.4%)
Number of patients without events		37 (71.2%)	44 (86.3%)	81 (78.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.548 [0.939, 6.913]			
Stratified OR, 95% CI	2.073 [0.768, 5.596]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.102 [0.935, 4.723]			
Stratified RR, 95% CI	1.521 [0.740, 3.130]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.151 [-0.004, 0.306]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.151 [-0.013, 0.315]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0612			
Stratified p-value	0.0753			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.27.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection site pain (PT)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		2 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (11.5%)
Number of patients without events		10 (83.3%)	13 (92.9%)	23 (88.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.600 [0.205, 32.904]			
Stratified OR, 95% CI	1.421 [0.145, 13.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.333 [0.240, 22.659]			
Stratified RR, 95% CI	1.391 [0.296, 6.528]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.095 [-0.155, 0.346]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.067 [-0.246, 0.380]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5800			
Stratified p-value	0.6949			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_27

Table 1009.1.2001.32.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Investigations (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		4 (9.3%)	14 (29.8%)	18 (20.0%)
Number of patients without events		39 (90.7%)	33 (70.2%)	72 (80.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.242 [0.073, 0.806]			
Stratified OR, 95% CI	0.199 [0.059, 0.672]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.312 [0.111, 0.876]			
Stratified RR, 95% CI	0.315 [0.124, 0.805]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.205 [-0.362, -0.048]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.243 [-0.397, -0.090]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0184			
Stratified p-value	0.0048			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Investigations (SOC)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		4 (6.1%)	8 (11.8%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		62 (93.9%)	60 (88.2%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.484 [0.138, 1.692]			
Stratified OR, 95% CI	0.628 [0.198, 1.993]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.515 [0.163, 1.629]			
Stratified RR, 95% CI	0.690 [0.283, 1.683]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.057 [-0.153, 0.039]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.061 [-0.163, 0.042]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3657			
Stratified p-value	0.2493			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Investigations (SOC)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		7 (8.5%)	18 (22.8%)	25 (15.5%)
Number of patients without events		75 (91.5%)	61 (77.2%)	136 (84.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.316 [0.124, 0.807]			
Stratified OR, 95% CI	0.383 [0.150, 0.979]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.375 [0.166, 0.848]			
Stratified RR, 95% CI	0.500 [0.242, 1.033]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.142 [-0.253, -0.032]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.133 [-0.244, -0.022]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0126			
Stratified p-value	0.0208			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Investigations (SOC)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		1 (3.7%)	4 (11.1%)	5 (7.9%)
Number of patients without events		26 (96.3%)	32 (88.9%)	58 (92.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.308 [0.032, 2.924]			
Stratified OR, 95% CI	0.300 [0.047, 1.917]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.333 [0.039, 2.815]			
Stratified RR, 95% CI	0.394 [0.096, 1.627]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.074 [-0.199, 0.051]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.141 [-0.263, -0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3813			
Stratified p-value	0.0584			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		2 (9.1%)	4 (19.0%)	6 (14.0%)
Number of patients without events		20 (90.9%)	17 (81.0%)	37 (86.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.425 [0.069, 2.613]			
Stratified OR, 95% CI	0.356 [0.052, 2.448]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.477 [0.097, 2.337]			
Stratified RR, 95% CI	0.559 [0.155, 2.010]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.100 [-0.306, 0.107]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.140 [-0.350, 0.071]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4121			
Stratified p-value	0.1990			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		5 (9.4%)	8 (14.3%)	13 (11.9%)
Number of patients without events		48 (90.6%)	48 (85.7%)	96 (88.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.625 [0.191, 2.048]			
Stratified OR, 95% CI	0.591 [0.171, 2.049]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.660 [0.231, 1.892]			
Stratified RR, 95% CI	0.641 [0.219, 1.879]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.049 [-0.169, 0.072]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.067 [-0.193, 0.059]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4347			
Stratified p-value	0.3085			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Investigations (SOC)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	10 (26.3%)	11 (15.3%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	28 (73.7%)	61 (84.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.085 [0.010, 0.704]			
Stratified OR, 95% CI	0.199 [0.049, 0.810]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.112 [0.015, 0.828]			
Stratified RR, 95% CI	0.324 [0.114, 0.917]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.234 [-0.385, -0.083]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.235 [-0.384, -0.085]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0075			
Stratified p-value	0.0059			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		4 (8.9%)	10 (20.0%)	14 (14.7%)
Number of patients without events		41 (91.1%)	40 (80.0%)	81 (85.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.390 [0.113, 1.347]			
Stratified OR, 95% CI	0.451 [0.129, 1.575]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.444 [0.150, 1.318]			
Stratified RR, 95% CI	0.576 [0.219, 1.514]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.111 [-0.250, 0.027]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.124 [-0.262, 0.014]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1551			
Stratified p-value	0.0940			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.7%)	10 (19.6%)	14 (13.6%)
Number of patients without events		48 (92.3%)	41 (80.4%)	89 (86.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.342 [0.100, 1.171]			
Stratified OR, 95% CI	0.360 [0.106, 1.229]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.392 [0.131, 1.171]			
Stratified RR, 95% CI	0.454 [0.171, 1.201]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.119 [-0.250, 0.012]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.124 [-0.253, 0.004]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0916			
Stratified p-value	0.0654			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.32.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Investigations (SOC)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (14.3%)	2 (7.7%)
Number of patients without events		12 (100.0%)	12 (85.7%)	24 (92.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.200 [0.009, 4.602]			
Stratified OR, 95% CI	0.125 [0.007, 2.221]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.231 [0.012, 4.383]			
Stratified RR, 95% CI	0.270 [0.040, 1.834]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.143 [-0.326, 0.040]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.233 [-0.510, 0.044]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4831			
Stratified p-value	0.0896			

Abbreviations: ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, PT=preferred term, RR=relative risk, SOC=system organ class, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
SOCs/PTs with incidence >=10 subjects in at least one treatment arm are presented.
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_32

Table 1009.1.2001.44.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.3%)	2 (4.3%)	3 (3.3%)
Number of patients without events		42 (97.7%)	45 (95.7%)	87 (96.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.536 [0.047, 6.128]			
Stratified OR, 95% CI	0.631 [0.069, 5.741]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.547 [0.051, 5.815]			
Stratified RR, 95% CI	0.662 [0.090, 4.841]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.019 [-0.093, 0.054]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.022 [-0.098, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.5938			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		4 (6.1%)	6 (8.8%)	10 (7.5%)
Number of patients without events		62 (93.9%)	62 (91.2%)	124 (92.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.667 [0.179, 2.479]			
Stratified OR, 95% CI	0.706 [0.206, 2.418]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.687 [0.203, 2.324]			
Stratified RR, 95% CI	0.735 [0.278, 1.943]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.028 [-0.116, 0.061]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.037 [-0.133, 0.058]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7445			
Stratified p-value	0.4387			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		4 (4.9%)	6 (7.6%)	10 (6.2%)
Number of patients without events		78 (95.1%)	73 (92.4%)	151 (93.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.624 [0.169, 2.300]			
Stratified OR, 95% CI	0.657 [0.192, 2.254]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.642 [0.188, 2.190]			
Stratified RR, 95% CI	0.699 [0.248, 1.972]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.027 [-0.102, 0.048]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.031 [-0.104, 0.041]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5294			
Stratified p-value	0.4126			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		1 (3.7%)	2 (5.6%)	3 (4.8%)
Number of patients without events		26 (96.3%)	34 (94.4%)	60 (95.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.654 [0.056, 7.609]			
Stratified OR, 95% CI	0.794 [0.088, 7.163]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.667 [0.064, 6.977]			
Stratified RR, 95% CI	0.774 [0.153, 3.921]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.019 [-0.122, 0.085]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.029 [-0.168, 0.109]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6490			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (9.5%)	2 (4.7%)
Number of patients without events		22 (100.0%)	19 (90.5%)	41 (95.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.173 [0.008, 3.834]			
Stratified OR, 95% CI	0.215 [0.013, 3.480]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.191 [0.010, 3.765]			
Stratified RR, 95% CI	0.339 [0.048, 2.376]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.095 [-0.221, 0.030]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.105 [-0.238, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2326			
Stratified p-value	0.1336			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	4 (7.1%)	8 (7.3%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	52 (92.9%)	101 (92.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.061 [0.251, 4.478]			
Stratified OR, 95% CI	0.864 [0.207, 3.615]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.057 [0.278, 4.011]			
Stratified RR, 95% CI	0.860 [0.262, 2.826]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.004 [-0.094, 0.102]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.011 [-0.109, 0.087]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8335			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.2%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	36 (94.7%)	69 (95.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.545 [0.047, 6.299]			
Stratified OR, 95% CI	0.802 [0.108, 5.982]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.559 [0.053, 5.892]			
Stratified RR, 95% CI	0.894 [0.161, 4.971]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.023 [-0.114, 0.068]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.019 [-0.125, 0.087]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.7048			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		4 (8.9%)	6 (12.0%)	10 (10.5%)
Number of patients without events		41 (91.1%)	44 (88.0%)	85 (89.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.715 [0.188, 2.718]			
Stratified OR, 95% CI	0.661 [0.183, 2.388]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.741 [0.223, 2.458]			
Stratified RR, 95% CI	0.705 [0.257, 1.938]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.031 [-0.154, 0.091]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.056 [-0.189, 0.078]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7438			
Stratified p-value	0.4089			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	2 (3.9%)	3 (2.9%)
Number of patients without events		51 (98.1%)	49 (96.1%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.480 [0.042, 5.469]			
Stratified OR, 95% CI	0.754 [0.106, 5.383]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.490 [0.046, 5.242]			
Stratified RR, 95% CI	0.765 [0.135, 4.354]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.020 [-0.085, 0.045]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.015 [-0.078, 0.048]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6176			
Stratified p-value	0.6568			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.44.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_44

Table 1009.1.2001.45.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.3%)	2 (4.3%)	3 (3.3%)
Number of patients without events		42 (97.7%)	45 (95.7%)	87 (96.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.536 [0.047, 6.128]			
Stratified OR, 95% CI	0.631 [0.069, 5.741]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.547 [0.051, 5.815]			
Stratified RR, 95% CI	0.662 [0.090, 4.841]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.019 [-0.093, 0.054]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.022 [-0.098, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.5938			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		4 (6.1%)	6 (8.8%)	10 (7.5%)
Number of patients without events		62 (93.9%)	62 (91.2%)	124 (92.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.667 [0.179, 2.479]			
Stratified OR, 95% CI	0.706 [0.206, 2.418]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.687 [0.203, 2.324]			
Stratified RR, 95% CI	0.735 [0.278, 1.943]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.028 [-0.116, 0.061]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.037 [-0.133, 0.058]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7445			
Stratified p-value	0.4387			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		4 (4.9%)	6 (7.6%)	10 (6.2%)
Number of patients without events		78 (95.1%)	73 (92.4%)	151 (93.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.624 [0.169, 2.300]			
Stratified OR, 95% CI	0.657 [0.192, 2.254]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.642 [0.188, 2.190]			
Stratified RR, 95% CI	0.699 [0.248, 1.972]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.027 [-0.102, 0.048]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.031 [-0.104, 0.041]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5294			
Stratified p-value	0.4126			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		1 (3.7%)	2 (5.6%)	3 (4.8%)
Number of patients without events		26 (96.3%)	34 (94.4%)	60 (95.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.654 [0.056, 7.609]			
Stratified OR, 95% CI	0.794 [0.088, 7.163]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.667 [0.064, 6.977]			
Stratified RR, 95% CI	0.774 [0.153, 3.921]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.019 [-0.122, 0.085]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.029 [-0.168, 0.109]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6490			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (9.5%)	2 (4.7%)
Number of patients without events		22 (100.0%)	19 (90.5%)	41 (95.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.173 [0.008, 3.834]			
Stratified OR, 95% CI	0.215 [0.013, 3.480]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.191 [0.010, 3.765]			
Stratified RR, 95% CI	0.339 [0.048, 2.376]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.095 [-0.221, 0.030]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.105 [-0.238, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2326			
Stratified p-value	0.1336			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	4 (7.1%)	8 (7.3%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	52 (92.9%)	101 (92.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.061 [0.251, 4.478]			
Stratified OR, 95% CI	0.864 [0.207, 3.615]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.057 [0.278, 4.011]			
Stratified RR, 95% CI	0.860 [0.262, 2.826]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.004 [-0.094, 0.102]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.011 [-0.109, 0.087]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8335			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.2%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	36 (94.7%)	69 (95.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.545 [0.047, 6.299]			
Stratified OR, 95% CI	0.802 [0.108, 5.982]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.559 [0.053, 5.892]			
Stratified RR, 95% CI	0.894 [0.161, 4.971]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.023 [-0.114, 0.068]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.019 [-0.125, 0.087]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.7048			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		4 (8.9%)	6 (12.0%)	10 (10.5%)
Number of patients without events		41 (91.1%)	44 (88.0%)	85 (89.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.715 [0.188, 2.718]			
Stratified OR, 95% CI	0.661 [0.183, 2.388]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.741 [0.223, 2.458]			
Stratified RR, 95% CI	0.705 [0.257, 1.938]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.031 [-0.154, 0.091]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.056 [-0.189, 0.078]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7438			
Stratified p-value	0.4089			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	2 (3.9%)	3 (2.9%)
Number of patients without events		51 (98.1%)	49 (96.1%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.480 [0.042, 5.469]			
Stratified OR, 95% CI	0.754 [0.106, 5.383]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.490 [0.046, 5.242]			
Stratified RR, 95% CI	0.765 [0.135, 4.354]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.020 [-0.085, 0.045]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.015 [-0.078, 0.048]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6176			
Stratified p-value	0.6568			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.45.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Arthralgia (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_45

Table 1009.1.2001.48.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (4.3%)	2 (2.2%)
Number of patients without events		43 (100.0%)	45 (95.7%)	88 (97.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.209 [0.010, 4.483]			
Stratified OR, 95% CI	0.317 [0.025, 3.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.218 [0.011, 4.421]			
Stratified RR, 95% CI	0.421 [0.056, 3.170]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.043 [-0.100, 0.015]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.040 [-0.098, 0.018]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4954			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Number of patients without events		66 (100.0%)	67 (98.5%)	133 (99.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.338 [0.014, 8.455]			
Stratified OR, 95% CI	0.467 [0.013, 16.886]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.343 [0.014, 8.279]			
Stratified RR, 95% CI	0.556 [0.032, 9.727]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.015 [-0.043, 0.014]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.011 [-0.037, 0.015]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Number of patients without events		82 (100.0%)	78 (98.7%)	160 (99.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.317 [0.013, 7.903]			
Stratified OR, 95% CI	0.307 [0.011, 8.309]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.321 [0.013, 7.771]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.015, 7.451]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.013 [-0.037, 0.012]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.038, 0.012]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4907			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (5.6%)	2 (3.2%)
Number of patients without events		27 (100.0%)	34 (94.4%)	61 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.251 [0.012, 5.445]			
Stratified OR, 95% CI	0.400 [0.028, 5.648]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.264 [0.013, 5.289]			
Stratified RR, 95% CI	0.525 [0.075, 3.676]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.056 [-0.130, 0.019]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.052 [-0.132, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5023			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (3.6%)	2 (1.8%)
Number of patients without events		53 (100.0%)	54 (96.4%)	107 (98.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.204 [0.010, 4.344]			
Stratified OR, 95% CI	0.317 [0.025, 3.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.211 [0.010, 4.298]			
Stratified RR, 95% CI	0.421 [0.056, 3.170]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.036 [-0.084, 0.013]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.033 [-0.082, 0.016]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4958			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.6%)	1 (1.4%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	37 (97.4%)	71 (98.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.362 [0.014, 9.194]			
Stratified OR, 95% CI	0.467 [0.013, 16.886]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.371 [0.016, 8.824]			
Stratified RR, 95% CI	0.556 [0.032, 9.727]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.026 [-0.077, 0.025]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.020 [-0.066, 0.027]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (4.0%)	2 (2.1%)
Number of patients without events		45 (100.0%)	48 (96.0%)	93 (97.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.213 [0.010, 4.561]			
Stratified OR, 95% CI	0.372 [0.033, 4.217]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.222 [0.011, 4.499]			
Stratified RR, 95% CI	0.439 [0.054, 3.607]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.040 [-0.094, 0.014]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.038 [-0.093, 0.017]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4961			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
Number of patients without events		52 (100.0%)	50 (98.0%)	102 (99.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.321 [0.013, 8.056]			
Stratified OR, 95% CI	0.333 [0.007, 16.799]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.327 [0.014, 7.846]			
Stratified RR, 95% CI	0.500 [0.035, 7.104]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.020 [-0.058, 0.018]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.045, 0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4951			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.48.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_48

Table 1009.1.2001.49.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (4.3%)	2 (2.2%)
Number of patients without events		43 (100.0%)	45 (95.7%)	88 (97.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.209 [0.010, 4.483]			
Stratified OR, 95% CI	0.317 [0.025, 3.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.218 [0.011, 4.421]			
Stratified RR, 95% CI	0.421 [0.056, 3.170]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.043 [-0.100, 0.015]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.040 [-0.098, 0.018]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4954			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Number of patients without events		66 (100.0%)	67 (98.5%)	133 (99.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.338 [0.014, 8.455]			
Stratified OR, 95% CI	0.467 [0.013, 16.886]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.343 [0.014, 8.279]			
Stratified RR, 95% CI	0.556 [0.032, 9.727]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.015 [-0.043, 0.014]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.011 [-0.037, 0.015]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Number of patients without events		82 (100.0%)	78 (98.7%)	160 (99.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.317 [0.013, 7.903]			
Stratified OR, 95% CI	0.307 [0.011, 8.309]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.321 [0.013, 7.771]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.015, 7.451]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.013 [-0.037, 0.012]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.038, 0.012]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4907			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (5.6%)	2 (3.2%)
Number of patients without events		27 (100.0%)	34 (94.4%)	61 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.251 [0.012, 5.445]			
Stratified OR, 95% CI	0.400 [0.028, 5.648]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.264 [0.013, 5.289]			
Stratified RR, 95% CI	0.525 [0.075, 3.676]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.056 [-0.130, 0.019]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.052 [-0.132, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5023			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (3.6%)	2 (1.8%)
Number of patients without events		53 (100.0%)	54 (96.4%)	107 (98.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.204 [0.010, 4.344]			
Stratified OR, 95% CI	0.317 [0.025, 3.962]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.211 [0.010, 4.298]			
Stratified RR, 95% CI	0.421 [0.056, 3.170]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.036 [-0.084, 0.013]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.033 [-0.082, 0.016]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4958			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.6%)	1 (1.4%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	37 (97.4%)	71 (98.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.362 [0.014, 9.194]			
Stratified OR, 95% CI	0.467 [0.013, 16.886]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.371 [0.016, 8.824]			
Stratified RR, 95% CI	0.556 [0.032, 9.727]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.026 [-0.077, 0.025]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.020 [-0.066, 0.027]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		0	2 (4.0%)	2 (2.1%)
Number of patients without events		45 (100.0%)	48 (96.0%)	93 (97.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.213 [0.010, 4.561]			
Stratified OR, 95% CI	0.372 [0.033, 4.217]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.222 [0.011, 4.499]			
Stratified RR, 95% CI	0.439 [0.054, 3.607]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.040 [-0.094, 0.014]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.038 [-0.093, 0.017]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4961			
Stratified p-value	0.2253			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
Number of patients without events		52 (100.0%)	50 (98.0%)	102 (99.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.321 [0.013, 8.056]			
Stratified OR, 95% CI	0.333 [0.007, 16.799]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.327 [0.014, 7.846]			
Stratified RR, 95% CI	0.500 [0.035, 7.104]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.020 [-0.058, 0.018]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.013 [-0.045, 0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4951			
Stratified p-value	0.4795			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.49.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Glucose Metabolism Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_49

Table 1009.1.2001.52.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		13 (30.2%)	4 (8.5%)	17 (18.9%)
Number of patients without events		30 (69.8%)	43 (91.5%)	73 (81.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.658 [1.384, 15.681]			
Stratified OR, 95% CI	3.557 [1.007, 12.564]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.552 [1.254, 10.066]			
Stratified RR, 95% CI	2.435 [0.953, 6.220]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.217 [0.058, 0.376]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.204 [0.039, 0.368]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0138			
Stratified p-value	0.0159			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		7 (10.6%)	5 (7.4%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		59 (89.4%)	63 (92.6%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.495 [0.450, 4.970]			
Stratified OR, 95% CI	1.338 [0.404, 4.433]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.442 [0.482, 4.318]			
Stratified RR, 95% CI	1.268 [0.477, 3.376]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.033 [-0.064, 0.129]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.026 [-0.076, 0.129]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5097			
Stratified p-value	0.6155			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		16 (19.5%)	8 (10.1%)	24 (14.9%)
Number of patients without events		66 (80.5%)	71 (89.9%)	137 (85.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.152 [0.864, 5.358]			
Stratified OR, 95% CI	1.882 [0.706, 5.015]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.927 [0.874, 4.247]			
Stratified RR, 95% CI	1.608 [0.743, 3.477]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.094 [-0.015, 0.202]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.093 [-0.017, 0.203]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0946			
Stratified p-value	0.0990			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		4 (14.8%)	1 (2.8%)	5 (7.9%)
Number of patients without events		23 (85.2%)	35 (97.2%)	58 (92.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	6.087 [0.639, 57.958]			
Stratified OR, 95% CI	3.330 [0.510, 21.730]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	5.333 [0.631, 45.047]			
Stratified RR, 95% CI	2.519 [0.612, 10.362]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.120 [-0.024, 0.265]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.114 [-0.047, 0.275]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1550			
Stratified p-value	0.1302			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		3 (13.6%)	0	3 (7.0%)
Number of patients without events		19 (86.4%)	21 (100.0%)	40 (93.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	7.718 [0.374, 159.09]			
Stratified OR, 95% CI	10.110 [0.591, 173.09]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	6.696 [0.367, 122.29]			
Stratified RR, 95% CI	3.944 [0.597, 26.074]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.136 [-0.007, 0.280]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.157 [-0.011, 0.325]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2326			
Stratified p-value	0.0495			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		12 (22.6%)	6 (10.7%)	18 (16.5%)
Number of patients without events		41 (77.4%)	50 (89.3%)	91 (83.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.439 [0.842, 7.064]			
Stratified OR, 95% CI	1.772 [0.590, 5.324]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.113 [0.855, 5.224]			
Stratified RR, 95% CI	1.560 [0.651, 3.742]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.119 [-0.019, 0.258]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.106 [-0.042, 0.253]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0937			
Stratified p-value	0.1633			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		5 (14.7%)	3 (7.9%)	8 (11.1%)
Number of patients without events		29 (85.3%)	35 (92.1%)	64 (88.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.011 [0.443, 9.138]			
Stratified OR, 95% CI	1.898 [0.370, 9.733]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.863 [0.481, 7.218]			
Stratified RR, 95% CI	1.640 [0.448, 6.011]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.068 [-0.079, 0.215]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.054 [-0.089, 0.197]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4630			
Stratified p-value	0.4576			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		10 (22.2%)	6 (12.0%)	16 (16.8%)
Number of patients without events		35 (77.8%)	44 (88.0%)	79 (83.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.095 [0.694, 6.327]			
Stratified OR, 95% CI	1.894 [0.587, 6.109]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.852 [0.732, 4.687]			
Stratified RR, 95% CI	1.686 [0.679, 4.186]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.102 [-0.049, 0.253]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.086 [-0.073, 0.245]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1837			
Stratified p-value	0.2805			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		8 (15.4%)	3 (5.9%)	11 (10.7%)
Number of patients without events		44 (84.6%)	48 (94.1%)	92 (89.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.909 [0.726, 11.662]			
Stratified OR, 95% CI	1.942 [0.499, 7.561]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.615 [0.735, 9.308]			
Stratified RR, 95% CI	1.601 [0.531, 4.828]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.095 [-0.022, 0.212]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.089 [-0.031, 0.208]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2008			
Stratified p-value	0.1535			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.52.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		2 (16.7%)	0	2 (7.7%)
Number of patients without events		10 (83.3%)	14 (100.0%)	24 (92.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	6.905 [0.299, 159.29]			
Stratified OR, 95% CI	25.000 [0.341, 1831.6]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	5.769 [0.304, 109.58]			
Stratified RR, 95% CI	5.000 [0.379, 66.013]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.167 [-0.044, 0.378]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.200 [-0.026, 0.426]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2031			
Stratified p-value	0.0833			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_52

Table 1009.1.2001.53.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		11 (25.6%)	4 (8.5%)	15 (16.7%)
Number of patients without events		32 (74.4%)	43 (91.5%)	75 (83.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.695 [1.077, 12.674]			
Stratified OR, 95% CI	2.959 [0.790, 11.076]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.006 [1.034, 8.737]			
Stratified RR, 95% CI	2.182 [0.797, 5.972]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.171 [0.018, 0.324]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.156 [0.001, 0.311]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0460			
Stratified p-value	0.0507			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		7 (10.6%)	5 (7.4%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		59 (89.4%)	63 (92.6%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.495 [0.450, 4.970]			
Stratified OR, 95% CI	1.338 [0.404, 4.433]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.442 [0.482, 4.318]			
Stratified RR, 95% CI	1.268 [0.477, 3.376]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.033 [-0.064, 0.129]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.026 [-0.076, 0.129]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5097			
Stratified p-value	0.6155			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		14 (17.1%)	8 (10.1%)	22 (13.7%)
Number of patients without events		68 (82.9%)	71 (89.9%)	139 (86.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.827 [0.721, 4.632]			
Stratified OR, 95% CI	1.632 [0.596, 4.467]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.686 [0.749, 3.797]			
Stratified RR, 95% CI	1.438 [0.641, 3.228]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.069 [-0.036, 0.175]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.068 [-0.038, 0.173]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1995			
Stratified p-value	0.2153			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		4 (14.8%)	1 (2.8%)	5 (7.9%)
Number of patients without events		23 (85.2%)	35 (97.2%)	58 (92.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	6.087 [0.639, 57.958]			
Stratified OR, 95% CI	3.330 [0.510, 21.730]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	5.333 [0.631, 45.047]			
Stratified RR, 95% CI	2.519 [0.612, 10.362]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.120 [-0.024, 0.265]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.114 [-0.047, 0.275]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1550			
Stratified p-value	0.1302			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		1 (4.5%)	0	1 (2.3%)
Number of patients without events		21 (95.5%)	21 (100.0%)	42 (97.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.000 [0.116, 77.833]			
Stratified OR, 95% CI	5.000 [0.113, 220.62]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.870 [0.123, 66.749]			
Stratified RR, 95% CI	3.000 [0.188, 47.963]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.045 [-0.042, 0.132]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.052 [-0.050, 0.155]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		12 (22.6%)	6 (10.7%)	18 (16.5%)
Number of patients without events		41 (77.4%)	50 (89.3%)	91 (83.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.439 [0.842, 7.064]			
Stratified OR, 95% CI	1.772 [0.590, 5.324]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.113 [0.855, 5.224]			
Stratified RR, 95% CI	1.560 [0.651, 3.742]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.119 [-0.019, 0.258]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.106 [-0.042, 0.253]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0937			
Stratified p-value	0.1633			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		5 (14.7%)	3 (7.9%)	8 (11.1%)
Number of patients without events		29 (85.3%)	35 (92.1%)	64 (88.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.011 [0.443, 9.138]			
Stratified OR, 95% CI	1.898 [0.370, 9.733]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.863 [0.481, 7.218]			
Stratified RR, 95% CI	1.640 [0.448, 6.011]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.068 [-0.079, 0.215]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.054 [-0.089, 0.197]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4630			
Stratified p-value	0.4576			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		10 (22.2%)	6 (12.0%)	16 (16.8%)
Number of patients without events		35 (77.8%)	44 (88.0%)	79 (83.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.095 [0.694, 6.327]			
Stratified OR, 95% CI	1.894 [0.587, 6.109]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.852 [0.732, 4.687]			
Stratified RR, 95% CI	1.686 [0.679, 4.186]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.102 [-0.049, 0.253]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.086 [-0.073, 0.245]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1837			
Stratified p-value	0.2805			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		8 (15.4%)	3 (5.9%)	11 (10.7%)
Number of patients without events		44 (84.6%)	48 (94.1%)	92 (89.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.909 [0.726, 11.662]			
Stratified OR, 95% CI	1.942 [0.499, 7.561]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.615 [0.735, 9.308]			
Stratified RR, 95% CI	1.601 [0.531, 4.828]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.095 [-0.022, 0.212]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.089 [-0.031, 0.208]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2008			
Stratified p-value	0.1535			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.53.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Immunogenicity (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The PT NAb+ was excluded from the AESI for this analysis since there is no information about severity for this PT.
The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_53

Table 1009.1.2001.56.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.3%)	8 (17.0%)	9 (10.0%)
Number of patients without events		42 (97.7%)	39 (83.0%)	81 (90.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.116 [0.014, 0.971]			
Stratified OR, 95% CI	0.239 [0.047, 1.208]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.137 [0.018, 1.048]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.084, 1.323]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.147 [-0.263, -0.030]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.147 [-0.268, -0.027]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0315			
Stratified p-value	0.0198			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Number of patients without events		65 (98.5%)	68 (100.0%)	133 (99.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.137 [0.126, 78.404]			
Stratified OR, 95% CI	2.714 [0.098, 74.984]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.090 [0.128, 74.510]			
Stratified RR, 95% CI	2.500 [0.114, 54.867]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.015 [-0.014, 0.045]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.015 [-0.015, 0.045]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4925			
Stratified p-value	0.3657			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		2 (2.4%)	8 (10.1%)	10 (6.2%)
Number of patients without events		80 (97.6%)	71 (89.9%)	151 (93.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.222 [0.046, 1.079]			
Stratified OR, 95% CI	0.382 [0.089, 1.635]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.241 [0.053, 1.099]			
Stratified RR, 95% CI	0.466 [0.132, 1.641]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.077 [-0.151, -0.002]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.068 [-0.141, 0.005]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0537			
Stratified p-value	0.0621			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk			27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk			22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	2 (3.6%)	4 (3.7%)
Number of patients without events		51 (96.2%)	54 (96.4%)	105 (96.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.059 [0.144, 7.800]			
Stratified OR, 95% CI	0.854 [0.137, 5.333]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.057 [0.154, 7.233]			
Stratified RR, 95% CI	0.867 [0.162, 4.646]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.002 [-0.069, 0.073]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.006 [-0.080, 0.067]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8695			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	6 (15.8%)	6 (8.3%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	32 (84.2%)	66 (91.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.072 [0.004, 1.338]			
Stratified OR, 95% CI	0.096 [0.009, 1.055]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.086 [0.005, 1.467]			
Stratified RR, 95% CI	0.209 [0.031, 1.405]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.158 [-0.274, -0.042]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.148 [-0.267, -0.029]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0263			
Stratified p-value	0.0153			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		0	3 (6.0%)	3 (3.2%)
Number of patients without events		45 (100.0%)	47 (94.0%)	92 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.149 [0.007, 2.968]			
Stratified OR, 95% CI	0.251 [0.023, 2.773]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.158 [0.008, 2.985]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.044, 2.534]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.060 [-0.126, 0.006]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.053 [-0.118, 0.011]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2441			
Stratified p-value	0.1338			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	5 (9.8%)	7 (6.8%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	46 (90.2%)	96 (93.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.368 [0.068, 1.990]			
Stratified OR, 95% CI	0.486 [0.078, 3.028]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.392 [0.080, 1.931]			
Stratified RR, 95% CI	0.575 [0.115, 2.864]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.060 [-0.156, 0.037]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.059 [-0.157, 0.038]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2695			
Stratified p-value	0.2123			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.56.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_56

Table 1009.1.2001.57.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.3%)	8 (17.0%)	9 (10.0%)
Number of patients without events		42 (97.7%)	39 (83.0%)	81 (90.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.116 [0.014, 0.971]			
Stratified OR, 95% CI	0.239 [0.047, 1.208]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.137 [0.018, 1.048]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.084, 1.323]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.147 [-0.263, -0.030]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.147 [-0.268, -0.027]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0315			
Stratified p-value	0.0198			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Number of patients without events		65 (98.5%)	68 (100.0%)	133 (99.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.137 [0.126, 78.404]			
Stratified OR, 95% CI	2.714 [0.098, 74.984]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.090 [0.128, 74.510]			
Stratified RR, 95% CI	2.500 [0.114, 54.867]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.015 [-0.014, 0.045]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.015 [-0.015, 0.045]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4925			
Stratified p-value	0.3657			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		2 (2.4%)	8 (10.1%)	10 (6.2%)
Number of patients without events		80 (97.6%)	71 (89.9%)	151 (93.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.222 [0.046, 1.079]			
Stratified OR, 95% CI	0.382 [0.089, 1.635]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.241 [0.053, 1.099]			
Stratified RR, 95% CI	0.466 [0.132, 1.641]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.077 [-0.151, -0.002]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.068 [-0.141, 0.005]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0537			
Stratified p-value	0.0621			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	2 (3.6%)	4 (3.7%)
Number of patients without events		51 (96.2%)	54 (96.4%)	105 (96.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.059 [0.144, 7.800]			
Stratified OR, 95% CI	0.854 [0.137, 5.333]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.057 [0.154, 7.233]			
Stratified RR, 95% CI	0.867 [0.162, 4.646]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.002 [-0.069, 0.073]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.006 [-0.080, 0.067]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8695			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	6 (15.8%)	6 (8.3%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	32 (84.2%)	66 (91.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.072 [0.004, 1.338]			
Stratified OR, 95% CI	0.096 [0.009, 1.055]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.086 [0.005, 1.467]			
Stratified RR, 95% CI	0.209 [0.031, 1.405]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.158 [-0.274, -0.042]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.148 [-0.267, -0.029]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0263			
Stratified p-value	0.0153			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		0	3 (6.0%)	3 (3.2%)
Number of patients without events		45 (100.0%)	47 (94.0%)	92 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.149 [0.007, 2.968]			
Stratified OR, 95% CI	0.251 [0.023, 2.773]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.158 [0.008, 2.985]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.044, 2.534]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.060 [-0.126, 0.006]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.053 [-0.118, 0.011]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2441			
Stratified p-value	0.1338			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	5 (9.8%)	7 (6.8%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	46 (90.2%)	96 (93.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.368 [0.068, 1.990]			
Stratified OR, 95% CI	0.486 [0.078, 3.028]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.392 [0.080, 1.931]			
Stratified RR, 95% CI	0.575 [0.115, 2.864]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.060 [-0.156, 0.037]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.059 [-0.157, 0.038]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2695			
Stratified p-value	0.2123			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.57.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Increased Protein kinase (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_57

Table 1009.1.2001.60.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		22 (51.2%)	14 (29.8%)	36 (40.0%)
Number of patients without events		21 (48.8%)	33 (70.2%)	54 (60.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.469 [1.040, 5.865]			
Stratified OR, 95% CI	2.128 [0.813, 5.570]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.718 [1.014, 2.910]			
Stratified RR, 95% CI	1.538 [0.975, 2.427]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.214 [0.015, 0.412]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.197 [-0.007, 0.401]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0387			
Stratified p-value	0.0621			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		25 (37.9%)	15 (22.1%)	40 (29.9%)
Number of patients without events		41 (62.1%)	53 (77.9%)	94 (70.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.154 [1.009, 4.602]			
Stratified OR, 95% CI	2.373 [0.986, 5.709]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.717 [0.997, 2.956]			
Stratified RR, 95% CI	1.354 [0.914, 2.007]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.158 [0.005, 0.311]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.177 [0.024, 0.331]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0454			
Stratified p-value	0.0264			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		36 (43.9%)	21 (26.6%)	57 (35.4%)
Number of patients without events		46 (56.1%)	58 (73.4%)	104 (64.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.161 [1.114, 4.194]			
Stratified OR, 95% CI	2.249 [1.052, 4.807]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.652 [1.063, 2.566]			
Stratified RR, 95% CI	1.404 [0.948, 2.079]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.173 [0.028, 0.318]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.180 [0.038, 0.321]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0216			
Stratified p-value	0.0149			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		11 (40.7%)	8 (22.2%)	19 (30.2%)
Number of patients without events		16 (59.3%)	28 (77.8%)	44 (69.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.406 [0.802, 7.218]			
Stratified OR, 95% CI	2.284 [0.657, 7.936]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.833 [0.856, 3.927]			
Stratified RR, 95% CI	1.465 [0.928, 2.314]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.185 [-0.045, 0.415]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.203 [-0.047, 0.453]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1130			
Stratified p-value	0.1140			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		8 (36.4%)	4 (19.0%)	12 (27.9%)
Number of patients without events		14 (63.6%)	17 (81.0%)	31 (72.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.429 [0.603, 9.781]			
Stratified OR, 95% CI	2.342 [0.588, 9.333]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.909 [0.674, 5.405]			
Stratified RR, 95% CI	1.592 [0.675, 3.754]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.173 [-0.089, 0.435]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.203 [-0.101, 0.507]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3102			
Stratified p-value	0.1998			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		25 (47.2%)	13 (23.2%)	38 (34.9%)
Number of patients without events		28 (52.8%)	43 (76.8%)	71 (65.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.953 [1.298, 6.719]			
Stratified OR, 95% CI	3.028 [1.156, 7.929]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.032 [1.166, 3.540]			
Stratified RR, 95% CI	1.743 [1.093, 2.780]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.240 [0.066, 0.414]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.222 [0.057, 0.388]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0087			
Stratified p-value	0.0121			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		14 (41.2%)	12 (31.6%)	26 (36.1%)
Number of patients without events		20 (58.8%)	26 (68.4%)	46 (63.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.517 [0.577, 3.987]			
Stratified OR, 95% CI	1.465 [0.471, 4.562]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.304 [0.704, 2.416]			
Stratified RR, 95% CI	1.172 [0.760, 1.808]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.096 [-0.126, 0.318]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.119 [-0.105, 0.344]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3973			
Stratified p-value	0.2915			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		28 (62.2%)	21 (42.0%)	49 (51.6%)
Number of patients without events		17 (37.8%)	29 (58.0%)	46 (48.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.275 [0.998, 5.184]			
Stratified OR, 95% CI	2.243 [0.887, 5.671]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.481 [0.996, 2.204]			
Stratified RR, 95% CI	1.383 [0.988, 1.936]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.202 [0.005, 0.399]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.206 [-0.003, 0.414]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0489			
Stratified p-value	0.0542			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		16 (30.8%)	7 (13.7%)	23 (22.3%)
Number of patients without events		36 (69.2%)	44 (86.3%)	80 (77.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.794 [1.037, 7.529]			
Stratified OR, 95% CI	2.242 [0.830, 6.052]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.242 [1.007, 4.988]			
Stratified RR, 95% CI	1.587 [0.774, 3.254]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.170 [0.013, 0.327]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.171 [0.004, 0.338]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0378			
Stratified p-value	0.0474			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.60.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		3 (25.0%)	1 (7.1%)	4 (15.4%)
Number of patients without events		9 (75.0%)	13 (92.9%)	22 (84.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.333 [0.386, 48.610]			
Stratified OR, 95% CI	2.437 [0.261, 22.718]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.500 [0.417, 29.387]			
Stratified RR, 95% CI	1.728 [0.416, 7.177]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.179 [-0.101, 0.458]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.167 [-0.146, 0.479]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3061			
Stratified p-value	0.3722			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_60

Table 1009.1.2001.61.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		22 (51.2%)	13 (27.7%)	35 (38.9%)
Number of patients without events		21 (48.8%)	34 (72.3%)	55 (61.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.740 [1.142, 6.574]			
Stratified OR, 95% CI	2.314 [0.883, 6.066]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.850 [1.071, 3.196]			
Stratified RR, 95% CI	1.655 [1.013, 2.703]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.235 [0.038, 0.432]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.221 [0.016, 0.426]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0223			
Stratified p-value	0.0380			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		24 (36.4%)	15 (22.1%)	39 (29.1%)
Number of patients without events		42 (63.6%)	53 (77.9%)	95 (70.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.019 [0.943, 4.324]			
Stratified OR, 95% CI	2.122 [0.882, 5.104]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.648 [0.952, 2.855]			
Stratified RR, 95% CI	1.262 [0.756, 2.109]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.143 [-0.009, 0.295]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.156 [-0.002, 0.313]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0684			
Stratified p-value	0.0538			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		36 (43.9%)	20 (25.3%)	56 (34.8%)
Number of patients without events		46 (56.1%)	59 (74.7%)	105 (65.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.309 [1.183, 4.507]			
Stratified OR, 95% CI	2.370 [1.108, 5.069]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.734 [1.105, 2.722]			
Stratified RR, 95% CI	1.464 [0.968, 2.215]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.186 [0.042, 0.330]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.192 [0.050, 0.334]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0133			
Stratified p-value	0.0094			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		10 (37.0%)	8 (22.2%)	18 (28.6%)
Number of patients without events		17 (63.0%)	28 (77.8%)	45 (71.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.059 [0.680, 6.234]			
Stratified OR, 95% CI	1.823 [0.525, 6.332]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.667 [0.761, 3.652]			
Stratified RR, 95% CI	1.426 [0.717, 2.839]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.148 [-0.079, 0.375]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.151 [-0.113, 0.415]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1977			
Stratified p-value	0.2513			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		8 (36.4%)	4 (19.0%)	12 (27.9%)
Number of patients without events		14 (63.6%)	17 (81.0%)	31 (72.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.429 [0.603, 9.781]			
Stratified OR, 95% CI	2.342 [0.588, 9.333]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.909 [0.674, 5.405]			
Stratified RR, 95% CI	1.592 [0.675, 3.754]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.173 [-0.089, 0.435]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.203 [-0.101, 0.507]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3102			
Stratified p-value	0.1998			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		25 (47.2%)	12 (21.4%)	37 (33.9%)
Number of patients without events		28 (52.8%)	44 (78.6%)	72 (66.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.274 [1.420, 7.550]			
Stratified OR, 95% CI	3.296 [1.257, 8.644]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.201 [1.236, 3.919]			
Stratified RR, 95% CI	1.922 [1.162, 3.181]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.257 [0.085, 0.429]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.242 [0.075, 0.409]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0046			
Stratified p-value	0.0067			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		13 (38.2%)	12 (31.6%)	25 (34.7%)
Number of patients without events		21 (61.8%)	26 (68.4%)	47 (65.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.341 [0.507, 3.548]			
Stratified OR, 95% CI	1.215 [0.390, 3.782]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.211 [0.642, 2.282]			
Stratified RR, 95% CI	0.916 [0.495, 1.693]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.067 [-0.154, 0.287]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.080 [-0.152, 0.312]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5537			
Stratified p-value	0.4895			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		27 (60.0%)	20 (40.0%)	47 (49.5%)
Number of patients without events		18 (40.0%)	30 (60.0%)	48 (50.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.250 [0.989, 5.119]			
Stratified OR, 95% CI	2.140 [0.846, 5.415]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.500 [0.991, 2.271]			
Stratified RR, 95% CI	1.389 [0.907, 2.126]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.200 [0.003, 0.397]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.198 [-0.018, 0.414]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0516			
Stratified p-value	0.0688			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		16 (30.8%)	7 (13.7%)	23 (22.3%)
Number of patients without events		36 (69.2%)	44 (86.3%)	80 (77.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.794 [1.037, 7.529]			
Stratified OR, 95% CI	2.242 [0.830, 6.052]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.242 [1.007, 4.988]			
Stratified RR, 95% CI	1.587 [0.774, 3.254]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.170 [0.013, 0.327]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.171 [0.004, 0.338]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0378			
Stratified p-value	0.0474			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.61.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		3 (25.0%)	1 (7.1%)	4 (15.4%)
Number of patients without events		9 (75.0%)	13 (92.9%)	22 (84.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.333 [0.386, 48.610]			
Stratified OR, 95% CI	2.437 [0.261, 22.718]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.500 [0.417, 29.387]			
Stratified RR, 95% CI	1.728 [0.416, 7.177]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.179 [-0.101, 0.458]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.167 [-0.146, 0.479]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3061			
Stratified p-value	0.3722			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_61

Table 1009.1.2001.62.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		3 (7.0%)	2 (4.3%)	5 (5.6%)
Number of patients without events		40 (93.0%)	45 (95.7%)	85 (94.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.688 [0.268, 10.617]			
Stratified OR, 95% CI	1.088 [0.185, 6.398]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.640 [0.288, 9.348]			
Stratified RR, 95% CI	1.244 [0.286, 5.421]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.027 [-0.068, 0.123]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.007 [-0.092, 0.107]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6668			
Stratified p-value	0.8735			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Age Group (years) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		4 (6.1%)	1 (1.5%)	5 (3.7%)
Number of patients without events		62 (93.9%)	67 (98.5%)	129 (96.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.323 [0.470, 39.734]			
Stratified OR, 95% CI	4.069 [0.694, 23.853]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	4.121 [0.473, 35.914]			
Stratified RR, 95% CI	2.785 [0.728, 10.659]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.046 [-0.018, 0.110]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.063 [-0.002, 0.129]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2048			
Stratified p-value	0.0600			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Number of patients without events		79 (96.3%)	77 (97.5%)	156 (96.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.462 [0.238, 8.992]			
Stratified OR, 95% CI	1.381 [0.301, 6.333]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.445 [0.248, 8.419]			
Stratified RR, 95% CI	1.389 [0.359, 5.374]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.011 [-0.042, 0.065]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.016 [-0.043, 0.074]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.5821			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Gender - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		4 (14.8%)	1 (2.8%)	5 (7.9%)
Number of patients without events		23 (85.2%)	35 (97.2%)	58 (92.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	6.087 [0.639, 57.958]			
Stratified OR, 95% CI	5.073 [0.564, 45.661]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	5.333 [0.631, 45.047]			
Stratified RR, 95% CI	2.833 [0.659, 12.177]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.120 [-0.024, 0.265]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.117 [-0.029, 0.263]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1550			
Stratified p-value	0.0992			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		2 (9.1%)	0	2 (4.7%)
Number of patients without events		20 (90.9%)	21 (100.0%)	41 (95.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	5.244 [0.237, 115.95]			
Stratified OR, 95% CI	9.000 [0.223, 362.48]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	4.783 [0.243, 94.119]			
Stratified RR, 95% CI	5.000 [0.286, 87.545]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.091 [-0.029, 0.211]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.070 [-0.046, 0.186]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4884			
Stratified p-value	0.1573			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	2 (3.6%)	4 (3.7%)
Number of patients without events		51 (96.2%)	54 (96.4%)	105 (96.3%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.059 [0.144, 7.800]			
Stratified OR, 95% CI	0.976 [0.168, 5.656]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.057 [0.154, 7.233]			
Stratified RR, 95% CI	1.137 [0.259, 4.999]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.002 [-0.069, 0.073]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.002 [-0.078, 0.083]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9504			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		3 (8.8%)	1 (2.6%)	4 (5.6%)
Number of patients without events		31 (91.2%)	37 (97.4%)	68 (94.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.581 [0.354, 36.179]			
Stratified OR, 95% CI	3.809 [0.497, 29.166]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.353 [0.366, 30.729]			
Stratified RR, 95% CI	2.573 [0.569, 11.641]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.062 [-0.046, 0.170]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.082 [-0.023, 0.187]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3379			
Stratified p-value	0.1356			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		4 (8.9%)	2 (4.0%)	6 (6.3%)
Number of patients without events		41 (91.1%)	48 (96.0%)	89 (93.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.341 [0.408, 13.445]			
Stratified OR, 95% CI	2.563 [0.406, 16.178]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.222 [0.427, 11.558]			
Stratified RR, 95% CI	2.149 [0.575, 8.026]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.049 [-0.050, 0.148]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.053 [-0.046, 0.152]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4177			
Stratified p-value	0.2549			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		3 (5.8%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)
Number of patients without events		49 (94.2%)	50 (98.0%)	99 (96.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.061 [0.308, 30.448]			
Stratified OR, 95% CI	1.781 [0.324, 9.801]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.942 [0.316, 27.362]			
Stratified RR, 95% CI	1.681 [0.373, 7.579]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.038 [-0.036, 0.112]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.038 [-0.042, 0.117]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6176			
Stratified p-value	0.3454			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.62.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Severe TEAEs by Region - Injection Site Reactions (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_62

Table 1009.1.2001.64.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		2 (4.7%)	2 (4.3%)	4 (4.4%)
Number of patients without events		41 (95.3%)	45 (95.7%)	86 (95.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.098 [0.148, 8.152]			
Stratified OR, 95% CI	1.131 [0.169, 7.570]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.093 [0.161, 7.424]			
Stratified RR, 95% CI	1.151 [0.203, 6.529]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.004 [-0.081, 0.089]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.000 [-0.094, 0.093]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9918			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		3 (4.5%)	3 (4.4%)	6 (4.5%)
Number of patients without events		63 (95.5%)	65 (95.6%)	128 (95.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.032 [0.201, 5.305]			
Stratified OR, 95% CI	0.892 [0.195, 4.087]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.030 [0.216, 4.923]			
Stratified RR, 95% CI	0.823 [0.257, 2.632]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.001 [-0.069, 0.071]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.009 [-0.094, 0.075]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8081			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		3 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Number of patients without events		79 (96.3%)	75 (94.9%)	154 (95.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.712 [0.154, 3.288]			
Stratified OR, 95% CI	0.746 [0.183, 3.041]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.723 [0.167, 3.126]			
Stratified RR, 95% CI	0.734 [0.220, 2.453]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.014 [-0.077, 0.049]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.020 [-0.089, 0.048]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7162			
Stratified p-value	0.5387			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		2 (7.4%)	1 (2.8%)	3 (4.8%)
Number of patients without events		25 (92.6%)	35 (97.2%)	60 (95.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.800 [0.240, 32.601]			
Stratified OR, 95% CI	1.932 [0.209, 17.851]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.667 [0.255, 27.906]			
Stratified RR, 95% CI	1.348 [0.269, 6.769]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.046 [-0.066, 0.159]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.039 [-0.110, 0.188]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5717			
Stratified p-value	0.5485			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
Number of patients without events		22 (100.0%)	20 (95.2%)	42 (97.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.304 [0.012, 7.880]			
Stratified OR, 95% CI	0.067 [0.001, 5.494]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.319 [0.014, 7.417]			
Stratified RR, 95% CI	0.222 [0.016, 3.157]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.048 [-0.139, 0.043]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.070 [-0.180, 0.040]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4884			
Stratified p-value	0.1573			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	4 (7.1%)	5 (4.6%)
Number of patients without events		52 (98.1%)	52 (92.9%)	104 (95.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.250 [0.027, 2.313]			
Stratified OR, 95% CI	0.327 [0.058, 1.853]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.264 [0.030, 2.288]			
Stratified RR, 95% CI	0.379 [0.088, 1.630]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.053 [-0.129, 0.024]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.071 [-0.158, 0.016]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3642			
Stratified p-value	0.0969			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		4 (11.8%)	0	4 (5.6%)
Number of patients without events		30 (88.2%)	38 (100.0%)	68 (94.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	11.361 [0.589, 219.26]			
Stratified OR, 95% CI	4.586 [0.794, 26.490]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	10.029 [0.560, 179.71]			
Stratified RR, 95% CI	3.469 [0.794, 15.160]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.118 [0.009, 0.226]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.130 [0.014, 0.245]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0451			
Stratified p-value	0.0269			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		2 (4.4%)	4 (8.0%)	6 (6.3%)
Number of patients without events		43 (95.6%)	46 (92.0%)	89 (93.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.535 [0.093, 3.071]			
Stratified OR, 95% CI	0.606 [0.126, 2.926]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.556 [0.107, 2.890]			
Stratified RR, 95% CI	0.657 [0.179, 2.407]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.036 [-0.132, 0.061]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.051 [-0.165, 0.063]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6800			
Stratified p-value	0.3455			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		3 (5.8%)	0	3 (2.9%)
Number of patients without events		49 (94.2%)	51 (100.0%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	7.283 [0.367, 144.64]			
Stratified OR, 95% CI	3.620 [0.496, 26.400]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	6.868 [0.364, 129.70]			
Stratified RR, 95% CI	2.963 [0.528, 16.624]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.058 [-0.006, 0.121]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.060 [-0.006, 0.126]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2427			
Stratified p-value	0.0843			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.64.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (7.1%)	1 (3.8%)
Number of patients without events		12 (100.0%)	13 (92.9%)	25 (96.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.360 [0.013, 9.681]			
Stratified OR, 95% CI	0.067 [0.001, 5.494]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.385 [0.017, 8.652]			
Stratified RR, 95% CI	0.222 [0.016, 3.157]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.071 [-0.206, 0.063]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.133 [-0.355, 0.088]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.1573			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_64

Table 1009.1.2001.65.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		2 (4.7%)	2 (4.3%)	4 (4.4%)
Number of patients without events		41 (95.3%)	45 (95.7%)	86 (95.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.098 [0.148, 8.152]			
Stratified OR, 95% CI	1.131 [0.169, 7.570]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.093 [0.161, 7.424]			
Stratified RR, 95% CI	1.151 [0.203, 6.529]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.004 [-0.081, 0.089]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.000 [-0.094, 0.093]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9918			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		3 (4.5%)	3 (4.4%)	6 (4.5%)
Number of patients without events		63 (95.5%)	65 (95.6%)	128 (95.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.032 [0.201, 5.305]			
Stratified OR, 95% CI	0.892 [0.195, 4.087]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.030 [0.216, 4.923]			
Stratified RR, 95% CI	0.823 [0.257, 2.632]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.001 [-0.069, 0.071]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.009 [-0.094, 0.075]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8081			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		3 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Number of patients without events		79 (96.3%)	75 (94.9%)	154 (95.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.712 [0.154, 3.288]			
Stratified OR, 95% CI	0.746 [0.183, 3.041]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.723 [0.167, 3.126]			
Stratified RR, 95% CI	0.734 [0.220, 2.453]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.014 [-0.077, 0.049]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.020 [-0.089, 0.048]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7162			
Stratified p-value	0.5387			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		2 (7.4%)	1 (2.8%)	3 (4.8%)
Number of patients without events		25 (92.6%)	35 (97.2%)	60 (95.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.800 [0.240, 32.601]			
Stratified OR, 95% CI	1.932 [0.209, 17.851]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.667 [0.255, 27.906]			
Stratified RR, 95% CI	1.348 [0.269, 6.769]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.046 [-0.066, 0.159]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.039 [-0.110, 0.188]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5717			
Stratified p-value	0.5485			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (4.8%)	1 (2.3%)
Number of patients without events		22 (100.0%)	20 (95.2%)	42 (97.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.304 [0.012, 7.880]			
Stratified OR, 95% CI	0.067 [0.001, 5.494]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.319 [0.014, 7.417]			
Stratified RR, 95% CI	0.222 [0.016, 3.157]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.048 [-0.139, 0.043]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.070 [-0.180, 0.040]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4884			
Stratified p-value	0.1573			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	4 (7.1%)	5 (4.6%)
Number of patients without events		52 (98.1%)	52 (92.9%)	104 (95.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.250 [0.027, 2.313]			
Stratified OR, 95% CI	0.327 [0.058, 1.853]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.264 [0.030, 2.288]			
Stratified RR, 95% CI	0.379 [0.088, 1.630]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.053 [-0.129, 0.024]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.071 [-0.158, 0.016]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3642			
Stratified p-value	0.0969			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		4 (11.8%)	0	4 (5.6%)
Number of patients without events		30 (88.2%)	38 (100.0%)	68 (94.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	11.361 [0.589, 219.26]			
Stratified OR, 95% CI	4.586 [0.794, 26.490]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	10.029 [0.560, 179.71]			
Stratified RR, 95% CI	3.469 [0.794, 15.160]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.118 [0.009, 0.226]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.130 [0.014, 0.245]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.0451			
Stratified p-value	0.0269			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		2 (4.4%)	4 (8.0%)	6 (6.3%)
Number of patients without events		43 (95.6%)	46 (92.0%)	89 (93.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.535 [0.093, 3.071]			
Stratified OR, 95% CI	0.606 [0.126, 2.926]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.556 [0.107, 2.890]			
Stratified RR, 95% CI	0.657 [0.179, 2.407]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.036 [-0.132, 0.061]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.051 [-0.165, 0.063]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6800			
Stratified p-value	0.3455			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		3 (5.8%)	0	3 (2.9%)
Number of patients without events		49 (94.2%)	51 (100.0%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	7.283 [0.367, 144.64]			
Stratified OR, 95% CI	3.620 [0.496, 26.400]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	6.868 [0.364, 129.70]			
Stratified RR, 95% CI	2.963 [0.528, 16.624]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.058 [-0.006, 0.121]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.060 [-0.006, 0.126]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2427			
Stratified p-value	0.0843			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.65.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (7.1%)	1 (3.8%)
Number of patients without events		12 (100.0%)	13 (92.9%)	25 (96.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.360 [0.013, 9.681]			
Stratified OR, 95% CI	0.067 [0.001, 5.494]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.385 [0.017, 8.652]			
Stratified RR, 95% CI	0.222 [0.016, 3.157]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.071 [-0.206, 0.063]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.133 [-0.355, 0.088]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.1573			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_65

Table 1009.1.2001.68.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Number of patients without events		43 (100.0%)	46 (97.9%)	89 (98.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.356 [0.014, 8.982]			
Stratified OR, 95% CI	0.307 [0.011, 8.309]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.364 [0.015, 8.695]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.015, 7.451]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.021 [-0.063, 0.020]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.024 [-0.069, 0.021]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
Number of patients without events		64 (97.0%)	67 (98.5%)	131 (97.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.094 [0.185, 23.659]			
Stratified OR, 95% CI	1.754 [0.250, 12.312]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.061 [0.191, 22.186]			
Stratified RR, 95% CI	1.610 [0.279, 9.291]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.016 [-0.035, 0.066]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.020 [-0.029, 0.069]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6165			
Stratified p-value	0.4631			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Number of patients without events		80 (97.6%)	78 (98.7%)	158 (98.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.950 [0.173, 21.943]			
Stratified OR, 95% CI	1.341 [0.197, 9.140]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.927 [0.178, 20.829]			
Stratified RR, 95% CI	1.319 [0.222, 7.822]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.012 [-0.030, 0.053]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.011 [-0.031, 0.053]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6296			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.8%)	1 (1.6%)
Number of patients without events		27 (100.0%)	35 (97.2%)	62 (98.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.430 [0.017, 10.977]			
Stratified OR, 95% CI	0.619 [0.020, 19.585]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.440 [0.019, 10.411]			
Stratified RR, 95% CI	0.667 [0.034, 12.956]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.028 [-0.081, 0.026]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.023 [-0.077, 0.031]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.5127			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	2 (3.6%)	3 (2.8%)
Number of patients without events		52 (98.1%)	54 (96.4%)	106 (97.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.519 [0.046, 5.901]			
Stratified OR, 95% CI	0.804 [0.116, 5.580]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.528 [0.049, 5.656]			
Stratified RR, 95% CI	0.820 [0.141, 4.778]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.017 [-0.078, 0.044]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.014 [-0.074, 0.047]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6773			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	0	1 (1.4%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	38 (100.0%)	71 (98.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.448 [0.136, 87.502]			
Stratified OR, 95% CI	3.000 [0.105, 86.094]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.343 [0.141, 79.419]			
Stratified RR, 95% CI	2.667 [0.126, 56.626]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.029 [-0.027, 0.086]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.028 [-0.029, 0.085]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4722			
Stratified p-value	0.3496			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.2%)	2 (4.0%)	3 (3.2%)
Number of patients without events		44 (97.8%)	48 (96.0%)	92 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.545 [0.048, 6.227]			
Stratified OR, 95% CI	0.824 [0.118, 5.759]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.556 [0.052, 5.922]			
Stratified RR, 95% CI	0.844 [0.146, 4.889]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.018 [-0.087, 0.052]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.015 [-0.086, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6922			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
Number of patients without events		51 (98.1%)	51 (100.0%)	102 (99.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.000 [0.119, 75.372]			
Stratified OR, 95% CI	2.714 [0.098, 74.984]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.943 [0.123, 70.614]			
Stratified RR, 95% CI	2.500 [0.114, 54.867]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.019 [-0.018, 0.057]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.018 [-0.019, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.3657			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.68.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_68

Table 1009.1.2001.69.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.1%)	1 (1.1%)
Number of patients without events		43 (100.0%)	46 (97.9%)	89 (98.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.356 [0.014, 8.982]			
Stratified OR, 95% CI	0.307 [0.011, 8.309]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.364 [0.015, 8.695]			
Stratified RR, 95% CI	0.333 [0.015, 7.451]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.021 [-0.063, 0.020]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.024 [-0.069, 0.021]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.3173			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
Number of patients without events		64 (97.0%)	67 (98.5%)	131 (97.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.094 [0.185, 23.659]			
Stratified OR, 95% CI	1.754 [0.250, 12.312]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.061 [0.191, 22.186]			
Stratified RR, 95% CI	1.610 [0.279, 9.291]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.016 [-0.035, 0.066]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.020 [-0.029, 0.069]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.6165			
Stratified p-value	0.4631			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Number of patients without events		80 (97.6%)	78 (98.7%)	158 (98.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.950 [0.173, 21.943]			
Stratified OR, 95% CI	1.341 [0.197, 9.140]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.927 [0.178, 20.829]			
Stratified RR, 95% CI	1.319 [0.222, 7.822]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.012 [-0.030, 0.053]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.011 [-0.031, 0.053]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6296			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		0	1 (2.8%)	1 (1.6%)
Number of patients without events		27 (100.0%)	35 (97.2%)	62 (98.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.430 [0.017, 10.977]			
Stratified OR, 95% CI	0.619 [0.020, 19.585]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.440 [0.019, 10.411]			
Stratified RR, 95% CI	0.667 [0.034, 12.956]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.028 [-0.081, 0.026]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.023 [-0.077, 0.031]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.5127			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		0	0	0
Number of patients without events		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified OR, 95% CI	- [- , -]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified RR, 95% CI	- [- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	- [- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	- [- , -]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	-			
Stratified p-value	-			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	2 (3.6%)	3 (2.8%)
Number of patients without events		52 (98.1%)	54 (96.4%)	106 (97.2%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.519 [0.046, 5.901]			
Stratified OR, 95% CI	0.804 [0.116, 5.580]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.528 [0.049, 5.656]			
Stratified RR, 95% CI	0.820 [0.141, 4.778]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.017 [-0.078, 0.044]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.014 [-0.074, 0.047]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6773			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.9%)	0	1 (1.4%)
Number of patients without events		33 (97.1%)	38 (100.0%)	71 (98.6%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.448 [0.136, 87.502]			
Stratified OR, 95% CI	3.000 [0.105, 86.094]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.343 [0.141, 79.419]			
Stratified RR, 95% CI	2.667 [0.126, 56.626]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.029 [-0.027, 0.086]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.028 [-0.029, 0.085]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4722			
Stratified p-value	0.3496			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		1 (2.2%)	2 (4.0%)	3 (3.2%)
Number of patients without events		44 (97.8%)	48 (96.0%)	92 (96.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.545 [0.048, 6.227]			
Stratified OR, 95% CI	0.824 [0.118, 5.759]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.556 [0.052, 5.922]			
Stratified RR, 95% CI	0.844 [0.146, 4.889]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.018 [-0.087, 0.052]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.015 [-0.086, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.6922			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
Number of patients without events		51 (98.1%)	51 (100.0%)	102 (99.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.000 [0.119, 75.372]			
Stratified OR, 95% CI	2.714 [0.098, 74.984]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.943 [0.123, 70.614]			
Stratified RR, 95% CI	2.500 [0.114, 54.867]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.019 [-0.018, 0.057]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.018 [-0.019, 0.055]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.3657			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.69.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Neoplasias (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_69

Table 1009.1.2001.76.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		3 (7.0%)	8 (17.0%)	11 (12.2%)
Number of patients without events		40 (93.0%)	39 (83.0%)	79 (87.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.366 [0.090, 1.480]			
Stratified OR, 95% CI	0.305 [0.052, 1.807]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.410 [0.116, 1.446]			
Stratified RR, 95% CI	0.880 [0.309, 2.505]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.100 [-0.232, 0.031]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.135 [-0.251, -0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2021			
Stratified p-value	0.0297			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		9 (13.6%)	6 (8.8%)	15 (11.2%)
Number of patients without events		57 (86.4%)	62 (91.2%)	119 (88.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.632 [0.546, 4.871]			
Stratified OR, 95% CI	1.565 [0.538, 4.555]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.545 [0.582, 4.101]			
Stratified RR, 95% CI	1.353 [0.606, 3.025]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.048 [-0.059, 0.155]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.056 [-0.056, 0.167]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3770			
Stratified p-value	0.3272			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		6 (7.3%)	11 (13.9%)	17 (10.6%)
Number of patients without events		76 (92.7%)	68 (86.1%)	144 (89.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.488 [0.171, 1.391]			
Stratified OR, 95% CI	0.716 [0.237, 2.165]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.525 [0.204, 1.353]			
Stratified RR, 95% CI	1.010 [0.457, 2.229]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.066 [-0.161, 0.029]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.059 [-0.155, 0.036]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1727			
Stratified p-value	0.2120			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		6 (22.2%)	3 (8.3%)	9 (14.3%)
Number of patients without events		21 (77.8%)	33 (91.7%)	54 (85.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.143 [0.708, 13.945]			
Stratified OR, 95% CI	2.164 [0.424, 11.055]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.667 [0.732, 9.716]			
Stratified RR, 95% CI	1.474 [0.503, 4.320]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.139 [-0.042, 0.320]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.094 [-0.079, 0.266]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1550			
Stratified p-value	0.2934			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		4 (18.2%)	1 (4.8%)	5 (11.6%)
Number of patients without events		18 (81.8%)	20 (95.2%)	38 (88.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.444 [0.454, 43.537]			
Stratified OR, 95% CI	4.455 [0.485, 40.918]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.818 [0.464, 31.435]			
Stratified RR, 95% CI	2.306 [0.746, 7.132]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.134 [-0.051, 0.319]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.140 [-0.016, 0.296]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3449			
Stratified p-value	0.1025			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	9 (16.1%)	13 (11.9%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	47 (83.9%)	96 (88.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.426 [0.123, 1.479]			
Stratified OR, 95% CI	0.562 [0.149, 2.118]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.470 [0.154, 1.434]			
Stratified RR, 95% CI	0.666 [0.228, 1.943]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.085 [-0.205, 0.034]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.101 [-0.231, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2391			
Stratified p-value	0.1169			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		4 (11.8%)	4 (10.5%)	8 (11.1%)
Number of patients without events		30 (88.2%)	34 (89.5%)	64 (88.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.133 [0.261, 4.931]			
Stratified OR, 95% CI	1.102 [0.236, 5.146]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.118 [0.303, 4.127]			
Stratified RR, 95% CI	1.064 [0.348, 3.249]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.012 [-0.133, 0.158]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.008 [-0.122, 0.138]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9093			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		10 (22.2%)	12 (24.0%)	22 (23.2%)
Number of patients without events		35 (77.8%)	38 (76.0%)	73 (76.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.905 [0.348, 2.355]			
Stratified OR, 95% CI	1.046 [0.366, 2.988]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.926 [0.443, 1.933]			
Stratified RR, 95% CI	1.190 [0.596, 2.378]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.018 [-0.187, 0.152]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.046 [-0.223, 0.130]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.8375			
Stratified p-value	0.6005			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	2 (3.9%)	4 (3.9%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	49 (96.1%)	99 (96.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.980 [0.133, 7.235]			
Stratified OR, 95% CI	0.920 [0.141, 5.995]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.981 [0.144, 6.700]			
Stratified RR, 95% CI	0.966 [0.187, 4.992]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.001 [-0.075, 0.074]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.004 [-0.081, 0.073]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9191			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.76.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_76

Table 1009.1.2001.77.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		3 (7.0%)	8 (17.0%)	11 (12.2%)
Number of patients without events		40 (93.0%)	39 (83.0%)	79 (87.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.366 [0.090, 1.480]			
Stratified OR, 95% CI	0.305 [0.052, 1.807]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.410 [0.116, 1.446]			
Stratified RR, 95% CI	0.880 [0.309, 2.505]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.100 [-0.232, 0.031]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.135 [-0.251, -0.019]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2021			
Stratified p-value	0.0297			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		9 (13.6%)	6 (8.8%)	15 (11.2%)
Number of patients without events		57 (86.4%)	62 (91.2%)	119 (88.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.632 [0.546, 4.871]			
Stratified OR, 95% CI	1.565 [0.538, 4.555]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.545 [0.582, 4.101]			
Stratified RR, 95% CI	1.353 [0.606, 3.025]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.048 [-0.059, 0.155]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.056 [-0.056, 0.167]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3770			
Stratified p-value	0.3272			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		6 (7.3%)	11 (13.9%)	17 (10.6%)
Number of patients without events		76 (92.7%)	68 (86.1%)	144 (89.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.488 [0.171, 1.391]			
Stratified OR, 95% CI	0.716 [0.237, 2.165]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.525 [0.204, 1.353]			
Stratified RR, 95% CI	1.010 [0.457, 2.229]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.066 [-0.161, 0.029]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.059 [-0.155, 0.036]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1727			
Stratified p-value	0.2120			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		6 (22.2%)	3 (8.3%)	9 (14.3%)
Number of patients without events		21 (77.8%)	33 (91.7%)	54 (85.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	3.143 [0.708, 13.945]			
Stratified OR, 95% CI	2.164 [0.424, 11.055]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	2.667 [0.732, 9.716]			
Stratified RR, 95% CI	1.474 [0.503, 4.320]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.139 [-0.042, 0.320]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.094 [-0.079, 0.266]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1550			
Stratified p-value	0.2934			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		4 (18.2%)	1 (4.8%)	5 (11.6%)
Number of patients without events		18 (81.8%)	20 (95.2%)	38 (88.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	4.444 [0.454, 43.537]			
Stratified OR, 95% CI	4.455 [0.485, 40.918]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	3.818 [0.464, 31.435]			
Stratified RR, 95% CI	2.306 [0.746, 7.132]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.134 [-0.051, 0.319]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.140 [-0.016, 0.296]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.3449			
Stratified p-value	0.1025			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	9 (16.1%)	13 (11.9%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	47 (83.9%)	96 (88.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.426 [0.123, 1.479]			
Stratified OR, 95% CI	0.562 [0.149, 2.118]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.470 [0.154, 1.434]			
Stratified RR, 95% CI	0.666 [0.228, 1.943]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.085 [-0.205, 0.034]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.101 [-0.231, 0.028]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2391			
Stratified p-value	0.1169			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		4 (11.8%)	4 (10.5%)	8 (11.1%)
Number of patients without events		30 (88.2%)	34 (89.5%)	64 (88.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.133 [0.261, 4.931]			
Stratified OR, 95% CI	1.102 [0.236, 5.146]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.118 [0.303, 4.127]			
Stratified RR, 95% CI	1.064 [0.348, 3.249]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.012 [-0.133, 0.158]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.008 [-0.122, 0.138]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9093			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		10 (22.2%)	12 (24.0%)	22 (23.2%)
Number of patients without events		35 (77.8%)	38 (76.0%)	73 (76.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.905 [0.348, 2.355]			
Stratified OR, 95% CI	1.046 [0.366, 2.988]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.926 [0.443, 1.933]			
Stratified RR, 95% CI	1.190 [0.596, 2.378]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.018 [-0.187, 0.152]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.046 [-0.223, 0.130]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.8375			
Stratified p-value	0.6005			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	2 (3.9%)	4 (3.9%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	49 (96.1%)	99 (96.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.980 [0.133, 7.235]			
Stratified OR, 95% CI	0.920 [0.141, 5.995]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.981 [0.144, 6.700]			
Stratified RR, 95% CI	0.966 [0.187, 4.992]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.001 [-0.075, 0.074]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.004 [-0.081, 0.073]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9191			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.77.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Pancreatitis (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin		Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events			0	0	0
Number of patients without events			12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Odds Ratio [a]					
Unstratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified OR, 95% CI	-	[- , -]			
Relative Risk [a]					
Unstratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified RR, 95% CI	-	[- , -]			
Absolute Risk Reduction [b]					
Unstratified ARR, 95% CI	-	[- , -]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-	[- , -]			
Test on Differences [c]					
Unstratified p-value	-				
Stratified p-value	-				

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_77

Table 1009.1.2001.80.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		5 (11.6%)	4 (8.5%)	9 (10.0%)
Number of patients without events		38 (88.4%)	43 (91.5%)	81 (90.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.414 [0.354, 5.652]			
Stratified OR, 95% CI	1.033 [0.198, 5.398]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.366 [0.392, 4.759]			
Stratified RR, 95% CI	1.072 [0.349, 3.296]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.031 [-0.094, 0.156]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.008 [-0.110, 0.125]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7320			
Stratified p-value	0.8948			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Age Group (years) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		5 (7.6%)	7 (10.3%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		61 (92.4%)	61 (89.7%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.714 [0.215, 2.374]			
Stratified OR, 95% CI	0.932 [0.203, 4.272]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.736 [0.246, 2.203]			
Stratified RR, 95% CI	1.286 [0.593, 2.790]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.027 [-0.124, 0.069]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.004 [-0.089, 0.080]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5817			
Stratified p-value	0.9163			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		7 (8.5%)	8 (10.1%)	15 (9.3%)
Number of patients without events		75 (91.5%)	71 (89.9%)	146 (90.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.828 [0.286, 2.403]			
Stratified OR, 95% CI	0.913 [0.261, 3.188]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.843 [0.321, 2.215]			
Stratified RR, 95% CI	1.215 [0.621, 2.375]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.016 [-0.106, 0.074]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.002 [-0.086, 0.082]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7286			
Stratified p-value	0.9566			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Gender - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		3 (11.1%)	3 (8.3%)	6 (9.5%)
Number of patients without events		24 (88.9%)	33 (91.7%)	57 (90.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.375 [0.255, 7.411]			
Stratified OR, 95% CI	1.287 [0.104, 15.952]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.333 [0.291, 6.099]			
Stratified RR, 95% CI	1.195 [0.152, 9.368]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.028 [-0.121, 0.177]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.010 [-0.106, 0.125]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8575			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		6 (27.3%)	3 (14.3%)	9 (20.9%)
Number of patients without events		16 (72.7%)	18 (85.7%)	34 (79.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.250 [0.482, 10.504]			
Stratified OR, 95% CI	3.917 [0.413, 37.103]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.909 [0.547, 6.665]			
Stratified RR, 95% CI	1.912 [0.832, 4.394]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.130 [-0.109, 0.369]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.140 [-0.043, 0.323]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4566			
Stratified p-value	0.1625			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	5 (8.9%)	9 (8.3%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	51 (91.1%)	100 (91.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.833 [0.211, 3.283]			
Stratified OR, 95% CI	0.922 [0.215, 3.964]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.845 [0.240, 2.980]			
Stratified RR, 95% CI	0.859 [0.272, 2.715]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.014 [-0.117, 0.089]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.005 [-0.110, 0.100]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9214			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	3 (7.9%)	3 (4.2%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	35 (92.1%)	69 (95.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.147 [0.007, 2.953]			
Stratified OR, 95% CI	0.143 [0.009, 2.321]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.159 [0.009, 2.975]			
Stratified RR, 95% CI	0.268 [0.038, 1.887]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.079 [-0.165, 0.007]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.069 [-0.153, 0.014]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2418			
Stratified p-value	0.0896			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		7 (15.6%)	5 (10.0%)	12 (12.6%)
Number of patients without events		38 (84.4%)	45 (90.0%)	83 (87.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.658 [0.486, 5.650]			
Stratified OR, 95% CI	1.594 [0.372, 6.840]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.556 [0.531, 4.556]			
Stratified RR, 95% CI	1.668 [0.771, 3.609]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.056 [-0.079, 0.190]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.057 [-0.065, 0.178]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4157			
Stratified p-value	0.3603			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	50 (98.0%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.000 [0.176, 22.769]			
Stratified OR, 95% CI	1.287 [0.104, 15.952]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.962 [0.184, 20.966]			
Stratified RR, 95% CI	1.195 [0.152, 9.368]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.019 [-0.046, 0.084]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.005 [-0.054, 0.064]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8575			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.80.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		1 (8.3%)	5 (35.7%)	6 (23.1%)
Number of patients without events		11 (91.7%)	9 (64.3%)	20 (76.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.164 [0.016, 1.666]			
Stratified OR, 95% CI	0.191 [0.017, 2.188]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.233 [0.031, 1.731]			
Stratified RR, 95% CI	0.456 [0.118, 1.770]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.274 [-0.570, 0.022]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.267 [-0.610, 0.077]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1696			
Stratified p-value	0.1306			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_80

Table 1009.1.2001.81.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >3 to =<7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 43)	Genotropin (N= 47)	Total (N= 90)
Number of patients at risk		43 (100.0%)	47 (100.0%)	90 (100.0%)
Number of patients with events		5 (11.6%)	4 (8.5%)	9 (10.0%)
Number of patients without events		38 (88.4%)	43 (91.5%)	81 (90.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.414 [0.354, 5.652]			
Stratified OR, 95% CI	1.033 [0.198, 5.398]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.366 [0.392, 4.759]			
Stratified RR, 95% CI	1.072 [0.349, 3.296]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.031 [-0.094, 0.156]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.008 [-0.110, 0.125]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7320			
Stratified p-value	0.8948			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.2
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Age Group (years) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Age Group (years): >7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 66)	Genotropin (N= 68)	Total (N= 134)
Number of patients at risk		66 (100.0%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Number of patients with events		5 (7.6%)	7 (10.3%)	12 (9.0%)
Number of patients without events		61 (92.4%)	61 (89.7%)	122 (91.0%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.714 [0.215, 2.374]			
Stratified OR, 95% CI	0.932 [0.203, 4.272]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.736 [0.246, 2.203]			
Stratified RR, 95% CI	1.286 [0.593, 2.790]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.027 [-0.124, 0.069]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.004 [-0.089, 0.080]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.5817			
Stratified p-value	0.9163			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Male

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 82)	Genotropin (N= 79)	Total (N= 161)
Number of patients at risk		82 (100.0%)	79 (100.0%)	161 (100.0%)
Number of patients with events		7 (8.5%)	8 (10.1%)	15 (9.3%)
Number of patients without events		75 (91.5%)	71 (89.9%)	146 (90.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.828 [0.286, 2.403]			
Stratified OR, 95% CI	0.913 [0.261, 3.188]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.843 [0.321, 2.215]			
Stratified RR, 95% CI	1.215 [0.621, 2.375]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.016 [-0.106, 0.074]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.002 [-0.086, 0.082]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.7286			
Stratified p-value	0.9566			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.1
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Gender - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Gender: Female

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 27)	Genotropin (N= 36)	Total (N= 63)
Number of patients at risk		27 (100.0%)	36 (100.0%)	63 (100.0%)
Number of patients with events		3 (11.1%)	3 (8.3%)	6 (9.5%)
Number of patients without events		24 (88.9%)	33 (91.7%)	57 (90.5%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.375 [0.255, 7.411]			
Stratified OR, 95% CI	1.287 [0.104, 15.952]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.333 [0.291, 6.099]			
Stratified RR, 95% CI	1.195 [0.152, 9.368]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.028 [-0.121, 0.177]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.010 [-0.106, 0.125]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8575			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL) and age (>3 years to =<7 years vs. >7 years).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): <= 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 22)	Genotropin (N= 21)	Total (N= 43)
Number of patients at risk		22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Number of patients with events		6 (27.3%)	3 (14.3%)	9 (20.9%)
Number of patients without events		16 (72.7%)	18 (85.7%)	34 (79.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.250 [0.482, 10.504]			
Stratified OR, 95% CI	3.917 [0.413, 37.103]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.909 [0.547, 6.665]			
Stratified RR, 95% CI	1.912 [0.832, 4.394]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.130 [-0.109, 0.369]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.140 [-0.043, 0.323]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4566			
Stratified p-value	0.1625			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): >3 to <=7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 53)	Genotropin (N= 56)	Total (N= 109)
Number of patients at risk		53 (100.0%)	56 (100.0%)	109 (100.0%)
Number of patients with events		4 (7.5%)	5 (8.9%)	9 (8.3%)
Number of patients without events		49 (92.5%)	51 (91.1%)	100 (91.7%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.833 [0.211, 3.283]			
Stratified OR, 95% CI	0.922 [0.215, 3.964]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.845 [0.240, 2.980]			
Stratified RR, 95% CI	0.859 [0.272, 2.715]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.014 [-0.117, 0.089]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.005 [-0.110, 0.100]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.9214			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.3
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Peak GH Level Group (ng/mL) - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Peak GH Level Group (ng/mL): > 7

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 34)	Genotropin (N= 38)	Total (N= 72)
Number of patients at risk		34 (100.0%)	38 (100.0%)	72 (100.0%)
Number of patients with events		0	3 (7.9%)	3 (4.2%)
Number of patients without events		34 (100.0%)	35 (92.1%)	69 (95.8%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.147 [0.007, 2.953]			
Stratified OR, 95% CI	0.143 [0.009, 2.321]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.159 [0.009, 2.975]			
Stratified RR, 95% CI	0.268 [0.038, 1.887]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.079 [-0.165, 0.007]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.069 [-0.153, 0.014]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.2418			
Stratified p-value	0.0896			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are region (region1 vs. region2 vs. region3), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 1

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 45)	Genotropin (N= 50)	Total (N= 95)
Number of patients at risk		45 (100.0%)	50 (100.0%)	95 (100.0%)
Number of patients with events		7 (15.6%)	5 (10.0%)	12 (12.6%)
Number of patients without events		38 (84.4%)	45 (90.0%)	83 (87.4%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	1.658 [0.486, 5.650]			
Stratified OR, 95% CI	1.594 [0.372, 6.840]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.556 [0.531, 4.556]			
Stratified RR, 95% CI	1.668 [0.771, 3.609]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.056 [-0.079, 0.190]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.057 [-0.065, 0.178]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.4157			
Stratified p-value	0.3603			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 2

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 52)	Genotropin (N= 51)	Total (N= 103)
Number of patients at risk		52 (100.0%)	51 (100.0%)	103 (100.0%)
Number of patients with events		2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)
Number of patients without events		50 (96.2%)	50 (98.0%)	100 (97.1%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	2.000 [0.176, 22.769]			
Stratified OR, 95% CI	1.287 [0.104, 15.952]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	1.962 [0.184, 20.966]			
Stratified RR, 95% CI	1.195 [0.152, 9.368]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	0.019 [-0.046, 0.084]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	0.005 [-0.054, 0.064]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	1.0000			
Stratified p-value	0.8575			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81

Table 1009.1.2001.81.4
Somatrogon, C0311009
Effect Measures of Proportion of Subjects with Non-Severe TEAEs by Region - Thyroid Function Impairment (AESI)
Safety Population

Geographic Region: Region 3

	Somatrogon vs. Genotropin	Somatrogon (N= 12)	Genotropin (N= 14)	Total (N= 26)
Number of patients at risk		12 (100.0%)	14 (100.0%)	26 (100.0%)
Number of patients with events		1 (8.3%)	5 (35.7%)	6 (23.1%)
Number of patients without events		11 (91.7%)	9 (64.3%)	20 (76.9%)
Odds Ratio [a]				
Unstratified OR, 95% CI	0.164 [0.016, 1.666]			
Stratified OR, 95% CI	0.191 [0.017, 2.188]			
Relative Risk [a]				
Unstratified RR, 95% CI	0.233 [0.031, 1.731]			
Stratified RR, 95% CI	0.456 [0.118, 1.770]			
Absolute Risk Reduction [b]				
Unstratified ARR, 95% CI	-0.274 [-0.570, 0.022]			
Stratified ARR, 95% CI (CMH method)	-0.267 [-0.610, 0.077]			
Test on Differences [c]				
Unstratified p-value	0.1696			
Stratified p-value	0.1306			

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest, ARR=absolute risk reduction, CI=confidence interval, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, GH=growth hormone, N=number of subjects, ng/mL=nanogram/millilitre, OR=odds ratio, RR=relative risk, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The stratification factors are peak GH levels (<=3 ng/mL vs. >3 ng/mL to <=7 ng/mL vs. >7 ng/mL), age (>3 years to =<7 years vs. >7 years) and gender (male vs. female).
[a] Estimated by logit method with zero cell correction, [b] ARR = absolute risk of Somatrogon - absolute risk of Genotropin. [c] For unstratified procedure two-sided p-value based on Chi-square test or Fisher's exact test (if any cell count is <5) is presented. For stratified procedure two-sided p-value based on CMH test is presented.
Region 1 - Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada and USA; Region 2 - Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia except for India and Vietnam; Region 3 - India and Vietnam.

PFIZER Completion Date:23AUG2019 Program Name:t_1009_1_2001_81