

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonapegsomatropin (Skytrofa®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität.....	12
Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Verträglichkeit.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
A/S	Aktiengesellschaft
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
EG	Europäische Gemeinschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
hGH	Humanes Wachstumshormon (human Growth Hormone)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikation
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAGH	Lang wirkendes Wachstumshormon (Long-Acting Growth Hormone)
LS-MWD	Least Square Mittelwertdifferenz
mg	Milligramm
n	Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind
N	Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NA	Nicht anwendbar (not applicable)
Nr.	Nummer
OD	Orphan Drug
OR	Odds Ratio
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SDS	Standard Deviation Score
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ascendis Pharma Endocrinology GmbH
Anschrift:	Im Neuenheimer Feld 584 69120 Heidelberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S
Anschrift:	Tuborg Boulevard 12 2900 Hellerup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lonapegsomatropin
Handelsname:	Skytrofa®
ATC-Code:	H01AC09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43727
Pharmazentralnummer (PZN)	18231740 18231680 18231674 18231697 18231705 18231711 18231728 18231734 18231757
ICD-10-GM-Code	E23.0
Alpha-ID	I84243 Isolierter Hypophysenhormonmangel I77609 Isolierter Somatotropinmangel I119743 Kongenitaler isolierter Wachstumshormonmangel I27893 Wachstumshormonmangel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).	11.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
nicht zutreffend	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Entsprechend sind gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT zu erbringen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Lonapegsomatropin um ein OD.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Entsprechend sind gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden im vorliegenden Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA) Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der in den Studien erhobenen Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens der Therapie mit Lonapegsomatropin im Vergleich zu einer Therapie mit täglich verabreichtem Somatropin bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der metaanalytischen Auswertung der 52-wöchigen Studien heiGHt und CT-301-CN.

Ableitung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, erfasst. In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	LS-MWD [95%-KI] ^b Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	0,86 [0,216; 1,502] 0,28 [-0,042; 0,609]	0,0088	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	0,91 [0,367; 1,455] 0,53 [0,191; 0,868]	0,0010		
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	0,889 [0,474; 1,304] 0,4 [0,165; 0,635]	-		
tägliches Somatropin	109				
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Woche 52					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	0,14 [0,028; 0,257] 0,24 [-0,089; 0,566]	0,0149	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	0,19 [0,073; 0,299] 0,48 [0,138; 0,820]	0,0014		
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	0,165 [0,085; 0,246] 0,355 [0,119; 0,591]	-		
tägliches Somatropin	109				
a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.					
b: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Lonapegsomatropin an.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit ist ein international anerkanntes Charakteristikum einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD. Das Ziel einer Hormonersatztherapie zur Behandlung des GHD stellt eine Normalisierung des Wachstums, der Skelettreife, der pubertären Reifung sowie des Protein- und Fettstoffwechsels dar. Entsprechend handelt es sich bei der Steigerung des Wachstums um ein essenzielles Kriterium zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie des GHD bei Kindern und Jugendlichen. Darüber hinaus lassen sich anhand der Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr bei präpubertären Patienten unter Berücksichtigung individueller Faktoren (z. B. Größe, Geschlecht, Alter) des Patienten bereits zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum und die zukünftige Körpergröße treffen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 konnte innerhalb der Studie heiGHt ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin gezeigt werden. Die Studie CT-301-CN und die Metaanalyse der beiden Studien bestätigen diesen Vorteil.

Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)

Das auffälligste Merkmal des GHD im Kindesalter stellt die beeinträchtigte Körpergröße dar. Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen, dass Menschen mit Kleinwuchs im Vergleich zu Menschen mit normaler Statur eine schlechtere Lebensqualität haben. Aufgrund ihres sichtbaren Kleinwuchses und den weitreichenden Einschränkungen durch die Erkrankung werden Betroffene häufig anders behandelt als Gleichaltrige. Sie haben oft Angst, Opfer von Mobbing zu werden. Für die Patienten sind zudem die physischen Einschränkungen durch den GHD in ihrem Alltag deutlich spürbar. Sie manifestieren sich dabei am häufigsten anhand einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit. Insgesamt übt der GHD somit einen deutlichen negativen Effekt auf das seelische und soziale Wohlbefinden der Patienten und ihrer Familien aus.

Bezüglich der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline konnte in den Studien heiGHt und CT-301-CN ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin gezeigt werden. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls anhand der Metaanalyse der beiden Studien.

Verträglichkeit

Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Verträglichkeit

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesamtraten der UE bis Woche 52						
UE (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	81 (77,1)	1,1083 [0,9058; 1,3560]	0,2984	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	39 (69,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	98 (98,0)	1,0371 [0,9659; 1,1135]	0,2288		
tägliches Somatropin	53	50 (94,3)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	87,3 [82,0; 91,2]	1,069 [0,969; 1,179]	0,184		
tägliches Somatropin	109	81,7 [73,3; 87,8]				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	0,5250 [0,0337; 8,1839]	0,6416	
tägliches Somatropin	56	1 (1,8)			
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	4 (4,0)	0,8349 [0,1685; 4,1375]	0,9501	
tägliches Somatropin	53	2 (3,8)			
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	2,4 [1,0; 5,7]	0,885 [0,216; 3,618]	0,863	
tägliches Somatropin	109	2,8 [0,9; 8,2]			
UE (mild)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	53 (50,5)	1,4126 [0,9475; 2,1060]	0,0754	
tägliches Somatropin	56	20 (35,7)			
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	89 (89,0)	1,0255 [0,9045; 1,1627]	0,6878	
tägliches Somatropin	53	46 (86,8)			
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	69,3 [62,6; 75,2]	NA ^d		
tägliches Somatropin	109	60,6 [51,1; 69,3]			
UE (moderat)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	27 (25,7)	0,7600 [0,4664; 1,2384]	0,2786	
tägliches Somatropin	56	19 (33,9)			
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	7 (7,0)	0,9268 [0,2843; 3,0220]	0,9005	
tägliches Somatropin	53	4 (7,5)			
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	16,6 [12,1; 22,3]	0,787 [0,500; 1,241]	0,303	
tägliches Somatropin	109	21,1 [14,4; 29,8]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
UE (schwer)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,4687	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	1,6158 [0,1723; 15,1572]	0,3036		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,5 [0,5; 4,4]	0,015 [-0,002; 0,031] ^e	NA		
tägliches Somatropin	109	0				
UE, die zum Therapieabbruch führten						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.			kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	1,6158 [0,1723; 15,1572]	0,3036		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,0 [0,2; 3,8]	0,010 [-0,004; 0,023] ^e	NA		
tägliches Somatropin	109	0,0 [0,0; 100,0]				
UE, die zum Tod führten						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein UE auf, das zum Tod führte.			kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein UE auf, das zum Tod führte.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein UE auf, das zum Tod führte.				
tägliches Somatropin	109					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52^f						
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	29 (29,0)	0,196 [0,062; 0,614] ^g	0,0007		
tägliches Somatropin	53	3 (5,7)				
Metaanalyse^h						
PT: Glukose im Blut erhöht						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.			geringer Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	17 (17,0)	0,5025 [0,2873; 0,8786]	0,0163		
tägliches Somatropin	53	18 (34,0)				
Metaanalyse^h						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	14 (13,3)	0,8192 [0,3849; 1,7435]	0,6082	kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56	9 (16,1)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	0,1780 [0,0378; 0,8371]	0,0138		
tägliches Somatropin	53	6 (11,3)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	7,8 [4,8; 12,4]	0,568 [0,294; 1,099]	0,093		
tägliches Somatropin	109	13,8 [8,5; 21,6]				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 1 % der Studienteilnehmer und ≥ 10 Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52^f						
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	29 (29,0)	0,196 [0,062; 0,614] ^g	0,0007		
tägliches Somatropin	53	3 (5,7)				
Metaanalyse^h						
PT: Glukose im Blut erhöht						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt			geringer Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	17 (17,0)	0,5025 [0,2873; 0,8786]	0,0163		
tägliches Somatropin	53	18 (34,0)				
Metaanalyse^h						
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				
tägliches Somatropin	109					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Studienteilnehmern in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				
tägliches Somatropin	109					
UE von besonderem Interesse bis Woche 52						
Zustand der Injektionsstelle (gesamt)						
Zustand der Injektionsstelle – Rötung (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	24 (22,9)	0,1582 [0,0392; 0,6389] ^g	0,0015	kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56	2 (3,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	7 (7,0)	0,7420 [0,2474; 2,2252]	0,5954		
tägliches Somatropin	53	5 (9,4)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	15,1 [10,8; 20,7]	NA ^d			
tägliches Somatropin	109	6,4 [3,1; 12,9]				
Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	0,5474 [0,0358; 8,3729]	0,6603	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	1 (1,8)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	4 (4,0)	1,0600 [0,2007; 5,5994]	0,9454		
tägliches Somatropin	53	2 (3,8)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	2,4 [1,0; 5,7]	0,885 [0,216; 3,618]	0,865		
tägliches Somatropin	109	2,8 [0,9; 8,2]				
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	6 (5,7)	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0699	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	5 (5,0)	0,5300 [0,1606; 1,7492]	0,2926		
tägliches Somatropin	53	5 (9,4)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	5,4 [3,0; 9,4]	1,169 [0,416; 3,281]	0,767		
tägliches Somatropin	109	4,6 [1,9; 10,5]				
Zustand der Injektionsstelle – Andere (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	5 (4,8)	2,9932 [0,3562; 25,1561]	0,0995		
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	0,2650 [0,0502; 1,3999]	0,0936		
tägliches Somatropin	53	4 (7,5)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	3,4 [1,6; 7,0]	0,930 [0,276; 3,133]	0,907		
tägliches Somatropin	109	3,7 [1,4; 9,4]				
Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)						
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	76 (72,4)	1,1280 [0,8970; 1,4185]	0,2815	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	36 (64,3)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	23 (23,0)	1,7409 [0,7999; 3,7891]	0,1495		
tägliches Somatropin	53	7 (13,2)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	48,3 [41,5; 55,1]	1,226 [0,967; 1,555]	0,092		
tägliches Somatropin	109	39,4 [30,7; 48,9]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (gesamt)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	35 (33,3)	1,2414 [0,7439; 2,0716]	0,4003	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	15 (26,8)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	9 (9,0)	0,6818 [0,2659; 1,7484]	0,4209		
tägliches Somatropin	53	7 (13,2)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	21,5 [16,4; 27,6]	1,065 [0,683; 1,661]	0,781		
tägliches Somatropin	109	20,2 [13,7; 28,8]				
Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)						
Zustand der Injektionsstelle – Rötung (mild)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	23 (21,9)	0,1650 [0,0407; 0,6683] ^g	0,0022	kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56	2 (3,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	6 (6,0)	0,6360 [0,2036; 1,9869]	0,4355		
tägliches Somatropin	53	5 (9,4)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	14,1 [10,0; 19,6]	2,356 [1,065; 5,213]	0,053		
tägliches Somatropin	109	6,4 [3,1; 12,9]				
Zustand der Injektionsstelle – Rötung (moderat)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,4687	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	1 (1,0)	1,6040 [0,0665; 38,7055]	0,4666		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,0 [0,2; 3,8]	0,010 [-0,004; 0,023] ^c	NA		
tägliches Somatropin	109	0,0				
Zustand der Injektionsstelle – Rötung (schwer)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Rötungen auf.				kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine schweren Rötungen auf.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine schweren Rötungen auf.				
tägliches Somatropin	109					
Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse (mild)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	0,5474 [0,0358; 8,3729]	0,6603	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	1 (1,8)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	4 (4,0)	2,1200 [0,2431; 18,4908]	0,4856		
tägliches Somatropin	53	1 (1,9)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	2,4 [1,0; 5,7]	1,328 [0,262; 6,733]	0,732		
tägliches Somatropin	109	1,8 [0,5; 7,0]				
Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse (moderat)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	0 (0,0)	NA	NA	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	0 (0,0)	0,1782 [0,0074; 4,3006]	0,1696		
tägliches Somatropin	53	1 (1,9)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	0,0	-0,009 [-0,027; 0,009] ^c	NA		
tägliches Somatropin	109	0,9 [0,1; 6,2]				
Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse (schwer)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Blutergüsse auf.				kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine schweren Blutergüsse auf.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine schweren Blutergüsse auf.				
tägliches Somatropin	109					
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (mild)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	6 (5,7)	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0699	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	5 (5,0)	0,5300 [0,1606; 1,7492]	0,2926		
tägliches Somatropin	53	5 (9,4)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	5,4 [3,0; 9,4]	1,169 [0,416; 3,281]	0,767		
tägliches Somatropin	109	4,6 [1,9; 10,5]				
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (moderat)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.				kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.				
tägliches Somatropin	53					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (schwer)					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				
Zustand der Injektionsstelle – Andere (mild)ⁱ					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	5 (4,8)	2,9932 [0,3526; 25,1561]	0,0995	kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)			
Zustand der Injektionsstelle – Andere (moderat)ⁱ					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes moderates Ereignis auf.			kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56				
Zustand der Injektionsstelle – Andere (schwer)ⁱ					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes schweres Ereignis auf.			kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56				
Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas weh)					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	29 (27,6)	1,4041 [0,7607; 2,5918]	0,2690	kein statistisch signifikanter Unterschied
tägliches Somatropin	56	11 (19,6)			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	14 (14,0)	1,8554 [0,6425; 53585]	0,2410		
tägliches Somatropin	53	4 (7,5)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	21,0 [15,9; 27,1]	1,526 [0,896; 2,600]	0,12		
tägliches Somatropin	109	13,8 [8,5; 21,6]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas mehr weh)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	19 (18,1)	1,2695 [0,5869; 2,7462]	0,5383	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	8 (14,3)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	4 (4,0)	0,7063 [0,1638; 3,0465]	0,6420		
tägliches Somatropin	53	3 (5,7)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	11,2 [7,6; 16,3]	1,114 [0,570; 2,174]	0,752		
tägliches Somatropin	109	10,1 [5,7; 17,3]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut noch mehr weh)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	6 (5,7)	0,4084 [0,1522; 1,0956]	0,0687	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	8 (14,3)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	1 (1,0)	1,6271 [0,0682; 38,7977]	0,4647		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	3,4 [1,6; 7,0]	0,466 [0,177; 1,229]	0,123		
tägliches Somatropin	109	7,3 [3,7; 14,0]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut sehr weh)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	13 (12,4)	2,2900 [0,6862; 7,6417]	0,1605	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	3 (5,4)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	3 (3,0)	2,1161 [0,2399; 18,6653]	0,2060		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	7,8 [4,8; 12,4]	2,842 [0,858; 9,420]	0,088		
tägliches Somatropin	109	2,8 [0,9; 8,2]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut am meisten weh)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	9 (8,6)	0,8040 [0,2998; 2,1560]	0,6659	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	6 (10,7)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	1 (1,0)	1,6047 [0,0681; 37,8342]	0,4692		
tägliches Somatropin	53	0 (0,0)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	4,9 [2,6; 8,8]	0,889 [0,339; 2,331]	0,81		
tägliches Somatropin	109	5,5 [2,5; 11,7]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	31 (29,5)	1,8345 [0,9368; 3,5926]	0,0623	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	9 (16,1)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	7 (7,0)	0,6188 [0,2145; 1,7851]	0,3639		
tägliches Somatropin	53	6 (11,3)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	18,5 [13,8; 24,5]	1,349 [0,782; 2,327]	0,282		
tägliches Somatropin	109	13,8 [8,5; 21,6]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt noch mehr)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	0,1320 [0,0150; 1,1649]	0,0317	kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56	4 (7,1)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 n (%) bzw. % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	1,0620 [0,0977; 11,5423]	0,9608	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	53	1 (1,9)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,5 [0,5; 4,4]	0,319 [0,077; 1,316]	0,114		
tägliches Somatropin	109	4,6 [1,9; 10,5]				
Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt am meisten)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	3 (2,9)	0,7987 [0,1382; 4,6151]	0,8022		
tägliches Somatropin	56	2 (3,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein Jucken des Schweregrads juckt am meisten auf.				
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,5 [0,5; 4,4]	0,800 [0,138; 4,648]	0,804		
tägliches Somatropin	109	1,8 [0,5; 7,0]				
<p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population.</p> <p>b: Auf Einzelstudienoberfläche erfolgt die Angabe des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 mittels n (%). Für die Metaanalyse wird die Angabe % [95 %-KI] verwendet.</p> <p>c: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Lonapegsomatropin an.</p> <p>d: Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt eine signifikante Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.</p> <p>e: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine Berechnung des RR und des OR nicht möglich. Entsprechend erfolgt der hier dargestellte Vergleich zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des RD. Ein RD < 0 zeigt einen Vorteil für Lonapegsomatropin an.</p> <p>f: Es werden nur diejenigen UE dargestellt, bei denen in mindestens einer der beiden Studien oder in der Metaanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.</p> <p>g: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.</p> <p>h: Aufgrund einer unterschiedlichen Vorgehensweise für die Identifikation der PT in den Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgt keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.</p> <p>i: Innerhalb der Studie CT-301-CN erfolgte keine konsistente Dokumentation des Schweregrads für das UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Andere“, die eine Einordnung in definierte Kategorien erlauben würde. Entsprechend erfolgt die Darstellung ausschließlich auf Basis der Studie heiGHt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Auswertungen zu den **Gesamtraten der UE** lagen zu Woche 52 auf Ebene der Einzelstudien als auch innerhalb der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Studienübergreifend traten in beiden Behandlungsarmen nur wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

In der **Detaildarstellung der UE** konnten nur wenige SOC und PT identifiziert werden, für die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bestanden. Innerhalb der Studie heiGHt traten keine SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Im Rahmen der Studie CT-301-CN konnte eine statistisch signifikante Verringerung von UE des PT „Glukose im Blut erhöht“ unter einer Therapie mit Lonapegsomatropin gegenüber einem täglich zu verabreichenden Somatropin-Präparat gezeigt werden. Darüber hinaus ergab sich für Ereignisse des SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin. Für Ereignisse des PT „Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ lag innerhalb der Studie CT-301-CN ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Lonapegsomatropin vor. Dabei handelt es sich jedoch maßgeblich um nicht-schwere Ereignisse, die gut behandelbar sind.

Bei den **UE von besonderem Interesse** zeigte sich innerhalb der Studie heiGHt für Rötungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des täglich zu verabreichenden Somatropins. Die UE im Lonapegsomatropin-Arm lassen sich fast ausschließlich auf milde Ereignisse zurückführen. Ein moderates Jucken wurde hingegen statistisch signifikant häufiger bei Studienteilnehmern beobachtet, die mit täglichem Somatropin behandelt wurden. Innerhalb der Studie CT-301-CN und der Metaanalyse trat für keines der UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier verfahren. Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um qualitativ hochwertige RCT, für die aufgrund des Open Label Designs eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit abgeleitet werden kann. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Morbidität

In der Gesamtschau zeigen Studienteilnehmer unter einer Therapie mit Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin eine Verbesserung der primären Symptomatik des GHD, was sich sowohl in einer Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit als auch in einer Normalisierung der Körpergröße äußert. Eine Behandlung mit Lonapegsomatropin geht mit einem schnellen Ansprechen der Studienteilnehmer einher, was sich in einen statistisch signifikanten Vorteil von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin nach bereits 13 bzw. 26 Wochen zeigt. Somit wird das Studienziel, der Nachweis der nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin bezüglich der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, übertroffen. Aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsvorteils zugunsten von Lonapegsomatropin ergibt sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Lonapegsomatropin zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus, die mit der etablierten Standardtherapie, dem täglich zu verabreichenden Somatropin, vergleichbar ist. Dieses gute Sicherheitsprofil wurde anhand der 26-wöchigen Studie CT-302 (fliGHt) sowie der Langzeitstudie CT-301ext (enliGHten) bestätigt.

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Behandlung mit Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin vor.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Eine Behandlung mit Lonapegsomatropin führt bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD im Vergleich zu einer Therapie mit täglichem Somatropin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Wachstums, die sich sowohl durch eine Annäherung an die alters- und geschlechtsspezifischen Normgröße als auch eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit zeigt. Durch den früh eintretenden Therapieeffekt ermöglicht Lonapegsomatropin nicht nur eine schnelle Linderung der als belastend empfundenen Symptomatik, sondern erhöht zudem deutlich die Motivation der Patienten die kontinuierliche Behandlung mittels s.c. Injektion einzuhalten. Somit ermöglicht Lonapegsomatropin es den Patienten eine normale Erwachsenengröße zu erreichen.

Darüber hinaus zeichnet sich Lonapegsomatropin durch eine sehr gute Verträglichkeit aus, die mit der etablierten Standardtherapie, dem täglich zu verabreichenden Somatropin, vergleichbar ist. Dieses gute Sicherheitsprofil wurde anhand der 26-wöchigen Studie CT-302 (fliGHt) sowie der Langzeitstudie CT-301ext (enliGHten) bestätigt.

In Bezug auf einige LAGH-Präparate, die auf einer permanenten Fusionsproteintechnologie basieren, sind in der Vergangenheit Sicherheitsbedenken aufgekommen. So ist die permanente Modifizierung des rekombinanten Somatropinmoleküls mit dem Risiko einer immunogenen Reaktion verbunden. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer Bildung neutralisierender Antikörper führen, wodurch eine weitere Therapie mit täglich zu verabreichenden Somatropin- oder LAGH-Präparaten nicht mehr möglich ist. Im Gegensatz wurde für Lonapegsomatropin innerhalb der Studie heiGHt nur ein geringer Anteil an Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern beobachtet, was für eine geringe Immunogenität von Lonapegsomatropin spricht. Darüber hinaus konnten keine medikamenten-spezifischen, neutralisierenden Antikörper bei der Verwendung von Lonapegsomatropin nachgewiesen werden und es bestanden keine ersichtlichen klinischen Auswirkungen. Diese Beobachtungen konnten im Rahmen einer Langzeitbeobachtung bestätigt werden. Hierbei zeigten sich auch bei einer mittleren Behandlungsdauer von drei Jahren nur wenige Fälle von Anti-Drug-Antikörpern, die stets transient auftraten und mit niedrigen Antikörpertitern einhergingen.

Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten sowie des statistisch signifikanten Behandlungsvorteils in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit und der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Lonapegsomatropin liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Lonapegsomatropin gegenüber täglichem Somatropin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD vor.

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

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

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

Das hGH spielt eine zentrale Rolle im Muskel- und Knochenwachstum und ist darüber hinaus für eine Vielzahl von Körperfunktionen, einschließlich der Regulation des Glukose- und Fettstoffwechsels sowie für kognitive Prozesse von Bedeutung.

Der GHD ist eine seltene Erkrankung, die durch eine gestörte Sekretion von hGH aus der Adenohypophyse gekennzeichnet ist und zu niedrigen endogenen hGH-Spiegeln führt. Die Erkrankung zeichnet sich primär durch Kleinwuchs aus. Darüber hinaus wird das klinische Bild des GHD durch eine abdominale oder zentrale Adipositas, eine verminderte Muskelmasse, gestörten Haarwuchs, eine verzögerte Pubertät und eine verzögerte Skelettreifung bestimmt. Neben den Symptomen im Kindesalter kann ein unbehandelter GHD zu langfristigen Manifestationen und Komplikationen im Erwachsenenalter, wie z. B. Veränderungen der Körperzusammensetzung, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Herz-Kreislauf-Funktion, Veränderungen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, einer verminderten Knochendichte sowie einer beeinträchtigten Lebensqualität führen. Bei Patienten mit GHD wird das tägliche Leben sowohl durch körperliche Aspekte als auch durch das emotionale und soziale Wohlbefinden beeinträchtigt. So berichteten Patienten und ihre Betreuer in Interviews aufgrund der verschiedenen Symptome des GHD von mindestens einer körperlichen Beeinträchtigung mit negativen Auswirkungen auf das tägliche Leben. Hierbei erwiesen sich eine verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen und sportlichen Aktivitäten sowie das Erreichen von Gegenständen aufgrund der Kleinwüchsigkeit als die größten Auswirkungen in Bezug auf körperliche Aspekte. Kinder mit GHD sind darüber hinaus oft besorgt darüber, anders behandelt zu werden als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden oder aufgrund ihrer sichtbaren Kleinwüchsigkeit gehänselt und gemobbt werden. Die negativen Auswirkungen des GHD sind jedoch nicht nur auf die Patienten selbst beschränkt, sondern werden auch in Bezug auf die Eltern oder Betreuer deutlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der aktuelle Behandlungsstandard für Kinder mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD erfordert über Jahre hinweg tägliche s.c. Injektionen eines Somatotropin-Präparats. Neben der Belastung durch die Erkrankung geht diese Form der Behandlung ebenfalls mit einer erheblichen Belastung für die Betroffenen einher. Diese beeinträchtigt die Therapieadhärenz und in der Konsequenz den Therapieerfolg.

Um das Problem der Behandlungslast durch täglich zu verabreichende Somatotropin-Präparate zu adressieren, wurden verschiedene Versuche unternommen LAGH-Präparate zu entwickeln, die die Injektionsfrequenz reduzieren und die Therapieadhärenz verbessern sollen. Die meisten LAGH-Präparate, wie das in Deutschland zugelassene Somatrogen, nutzen Fusionsproteine, um die Halbwertszeit zu verlängern. Fusionsproteine können jedoch das Molekulargewicht des resultierenden Moleküls drastisch erhöhen, was die Penetration des Gewebes beeinträchtigt und ihre Wirksamkeit im Zielgewebe vermindert. Zudem ist die permanente Modifizierung des Somatotropinmoleküls mit dem Risiko einer immunogenen Reaktion verbunden.

Lonapegsomatropin bietet eine wirksame und sichere Behandlung für Kinder und Jugendliche mit GHD. Die wöchentliche Behandlung führt zu einer erheblichen Reduktion der Therapiebelastung sowie der Krankheitslast und ermöglicht den Patienten eine normale Größe zu erreichen. Durch die transiente Bindungstechnologie wird ein zum endogenen hGH struktur- und sequenzidentisches Somatotropin freigesetzt, das die physiologische Funktion des endogenen hGH übernehmen kann. So ermöglicht Lonapegsomatropin eine Behandlung, die die Therapieadhärenz erhöht und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	5.198 - 5.958
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	Zielpopulation	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	5.198 - 5.958
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	13.705,16 € - 56.870,07 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund eines GHD	nicht zutreffend ^b	Zielpopulation	nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung belegt gilt. Eine Bestimmung der zVT ist nicht notwendig.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

- Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden.
- Haltbarkeit: 3 Jahre bei 2 °C - 8 °C oder 6 Monate bei ≤ 30 °C
- patientenindividuell festzulegende Dosierung; die empfohlene Startdosis beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg/kg s.c.
- Nach dem Verschluss der Epiphysenfugen ist der Bedarf des Patienten für eine Behandlung mit Wachstumshormon klinisch neu zu bewerten.
- Im Fall einer Überdosierung ist die Behandlung unterstützend und orientiert sich an den Symptomen. Es gibt kein Antidot für Überdosen von Somatotropin.
- Besondere Patientengruppen
 - Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung: Es liegen keine Daten vor.
 - Kinder und Jugendliche: Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Kindern < 3 Jahren nicht erwiesen.
- Gegenanzeigen:
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff/einen der sonstigen Bestandteile
 - Anzeichen für die Aktivität eines Tumors
 - Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnliche Zustände bei Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung
 - geschlossene Epiphysenfugen
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
 - Rückverfolgbarkeit: Die Arzneimittel- und Chargenbezeichnung müssen eindeutig dokumentiert werden.
 - Akute kritische Erkrankung: Es liegen keine Daten vor.
 - Neubildungen: Bei vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten. Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression/ Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen. Bei Patienten, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt haben, wurde über ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neubildung bei Patienten berichtet, die nach ihrer ersten Neubildung mit Wachstumshormon behandelt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Überempfindlichkeit: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lonapegsomatropin wurde über anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem berichtet.
- Benigne intrakranielle Hypertonie: In Fällen schwerer/wiederkehrender Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Abklärung eines Papillenödems empfohlen. Wenn ein Papillenödem bestätigt wird, ist ggf. die Behandlung mit Wachstumshormon abzusetzen. Bei Patienten mit einer überstandenen intrakraniellen Hypertonie liegen keine ausreichenden Daten vor. Wenn die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen wird, ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome der intrakraniellen Hypertonie notwendig. Eine regelmäßige Funduskopie wird empfohlen.
- Insulinsensitivität: Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin ggf. die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen.
- Hypoadrenalismus: Zu Beginn einer Behandlung mit Wachstumshormon kann ein zuvor undiagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus manifest werden und eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie notwendig werden. Bei Patienten, die bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erhalten, kann eine Erhöhung der Erhaltungs-/Stressdosis erforderlich werden.
- Schilddrüsenfunktion: Bei allen Patienten sollte eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion stattfinden. Bei Patienten mit Hypopituitarismus, die eine Standard-Substitutionstherapie erhalten, muss die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.
- Hüftkopflösung: Kinder mit persistenten Hüft-/Knieschmerzen und/oder schleppendem Gang während der Behandlung mit Lonapegsomatropin sind klinisch zu untersuchen.
- Skoliose: Patienten unter Behandlung sind auf Anzeichen und Progression einer Skoliose zu überwachen.
- Pankreatitis: Bei Kindern, die unter der Behandlung mit Wachstumshormon über unerklärliche Abdominalschmerzen klagen, sollte an eine Pankreatitis gedacht werden.
- Prader-Willi-Syndrom: Lonapegsomatropin wurde bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom nicht geprüft.
- Leukämie: Bei einer kleinen Anzahl von GHD-Patienten, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, wurde eine Leukämie berichtet. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, dass die Inzidenz von Leukämien bei mit Wachstumshormon Behandelten ohne prädisponierende Faktoren erhöht ist.
- Anwendung zusammen mit oraler östrogenhaltiger Therapie: Wenn eine Patientin eine orale östrogenhaltige Therapie beginnt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis ggf. erhöht werden, um die IGF-1-Konzentrationen im Serum im altersspezifischen Normalbereich zu halten. Beim Absetzen einer oralen östrogenhaltigen Therapie, muss die Lonapegsomatropin-Dosis ggf. verringert werden.
- Antikörper: Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sind Antikörpertests zu erwägen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln
 - Glukokortikoide: Die gleichzeitige Behandlung hemmt die wachstumssteigernden Wirkungen von Lonapegsomatropin. Bei Patienten mit einem Mangel an ACTH ist die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig anzupassen. Das Wachstum ist sorgfältig zu überwachen. Es kann einen zuvor unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus manifest werden oder die Wirkung niedriger Glukokortikoid-Substitutionsdosen aufgehoben werden.
 - Cytochrom P450 verstoffwechselte Verbindungen: Daten aus Wechselwirkungsstudien mit Somatropin legen nahe, dass die Verabreichung von Somatropin die Elimination von Verbindungen, die bekanntermaßen über die Isoformen des Enzyms Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt.
 - Insulin und/oder andere blutzuckersenkende Arzneimittel: Es ist ggf. eine Anpassung der Dosis des Insulins und/oder des oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels erforderlich.
 - Schilddrüsenhormone: Da Wachstumshormon die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 erhöht, ist ggf. eine Anpassung der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie erforderlich.
 - Orale Östrogen therapie: Es ist ggf. eine höhere Dosis von Wachstumshormon erforderlich.
- Schwangerschaft: Es liegen keine/sehr begrenzte Erfahrungen vor.
- Stillzeit: Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Lonapegsomatropin in der Muttermilch oder die Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder vor.
- Fertilität: Es liegen keine klinischen Daten vor.