

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonapegsomatropin (Skytrofa®)

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Auswirkungen von hGH und IGF-1 auf das Wachstum und den Stoffwechsel.....	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Somatotropin-Freisetzung aus dem Lonapeg-somatropin Prodrug.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AN	Anaboler Effekt
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Körpergewichtsindex (Body Mass Index)
bzw.	Beziehungsweise
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	Et alii
EU	Europäische Union
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration)
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GHR	Wachstumshormonrezeptor (Growth Hormone Receptor)
GHRH	Somatoliberin (Growth Hormone Releasing Hormone)
GLU	Glukosenutzung
hGH	Humanes Wachstumshormon (human Growth Hormone, hGH)
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
inkl.	Inklusive
LAGH	Lang wirkendes Wachstumshormon (Long-Acting Growth Hormone)
LIP	Lipogenese
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
PZN	Pharmazentralnummer
US	United States
z. B.	Zum Beispiel

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lonapegsomatropin
Handelsname:	Skytrofa®
ATC-Code:	H01AC09
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke ^a	Packungsgröße ^{a, b}
18231674	EU/1/21/1607/001	11 mg/ml	3 mg Pulver und 0,279 ml Lösungsmittel
18231680	EU/1/21/1607/002	11 mg/ml	3,6 mg Pulver und 0,329 ml Lösungsmittel
18231697	EU/1/21/1607/003	11 mg/ml	4,3 mg Pulver und 0,388 ml Lösungsmittel
18231705	EU/1/21/1607/004	11 mg/ml	5,2 mg Pulver und 0,464 ml Lösungsmittel
18231711	EU/1/21/1607/005	22 mg/ml	6,3 mg Pulver und 0,285 ml Lösungsmittel
18231728	EU/1/21/1607/006	22 mg/ml	7,6 mg Pulver und 0,338 ml Lösungsmittel
18231734	EU/1/21/1607/007	22 mg/ml	9,1 mg Pulver und 0,400 ml Lösungsmittel
18231740	EU/1/21/1607/008	22 mg/ml	11 mg Pulver und 0,479 ml Lösungsmittel
18231757	EU/1/21/1607/009	22 mg/ml	13,3 mg Pulver und 0,574 ml Lösungsmittel
<p>a: Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.</p> <p>b: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sind in einer Zweikammerpatrone enthalten. Jede Packung enthält vier Einzeldosis-Zweikammerpatronen und sechs Einweg-Injektionsnadeln. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Lonapegsomatropin (Skytrofa[®]) ist indiziert zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [Growth Hormone Deficiency, GHD]).

Das humane Wachstumshormon (human Growth Hormone, hGH) ist ein Peptidhormon, das von den somatotropen Zellen der Adenohypophyse, einem Teil der Hypophyse, gebildet und gespeichert wird. Die Freisetzung des hGH wird dabei durch ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen aktivierenden und inaktivierenden Faktoren reguliert.

Ein GHD entsteht durch eine Störung dieser Mechanismen. In den meisten Fällen ist die Ursache des GHD im Kindesalter idiopathisch. Monogenetische Formen des GHD kommen dagegen selten vor. Darüber hinaus können morphologische Missbildungen des Gehirns sowie Schäden an der Hypophyse oder dem Hypothalamus in einem erworbenen GHD resultieren. Auch wenn ein GHD in Kombination mit anderen Hypophysenhormondefekten vorkommen kann, tritt die Erkrankung bei den meisten Patienten in einer isolierten Form auf [1-3].

Signaltransduktion und Wirkung des Wachstumshormons

Nach der Sekretion aus der Adenohypophyse wird hGH durch den ganzen Körper transportiert und übt seine Wirkung über Wachstumshormonrezeptoren (Growth Hormone Receptor, GHR) auf praktisch jede Zelle des Körpers aus. Neben dem Muskel- und Knochenwachstum ist hGH für eine Vielzahl von Körperfunktionen, einschließlich der Regulierung des Glukose- und Fettstoffwechsels sowie für kognitive Prozesse von entscheidender Bedeutung [4-6]. Diese Wirkungen werden sowohl direkt durch hGH als auch indirekt durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) vermittelt. Dabei stimuliert hGH die Bildung von IGF-1 in der Leber und zu geringeren Anteilen auch im peripheren Gewebe (z. B. in der Wachstumsplatte) [7, 8]. Das IGF-1 aus den Geweben wirkt sowohl autokrin als auch parakrin, während das in der Leber gebildete IGF-1 über die Blutbahn zirkuliert wird und die hGH-Produktion über eine negative Rückkopplungsschleife reguliert (Abbildung 2-1) [9].

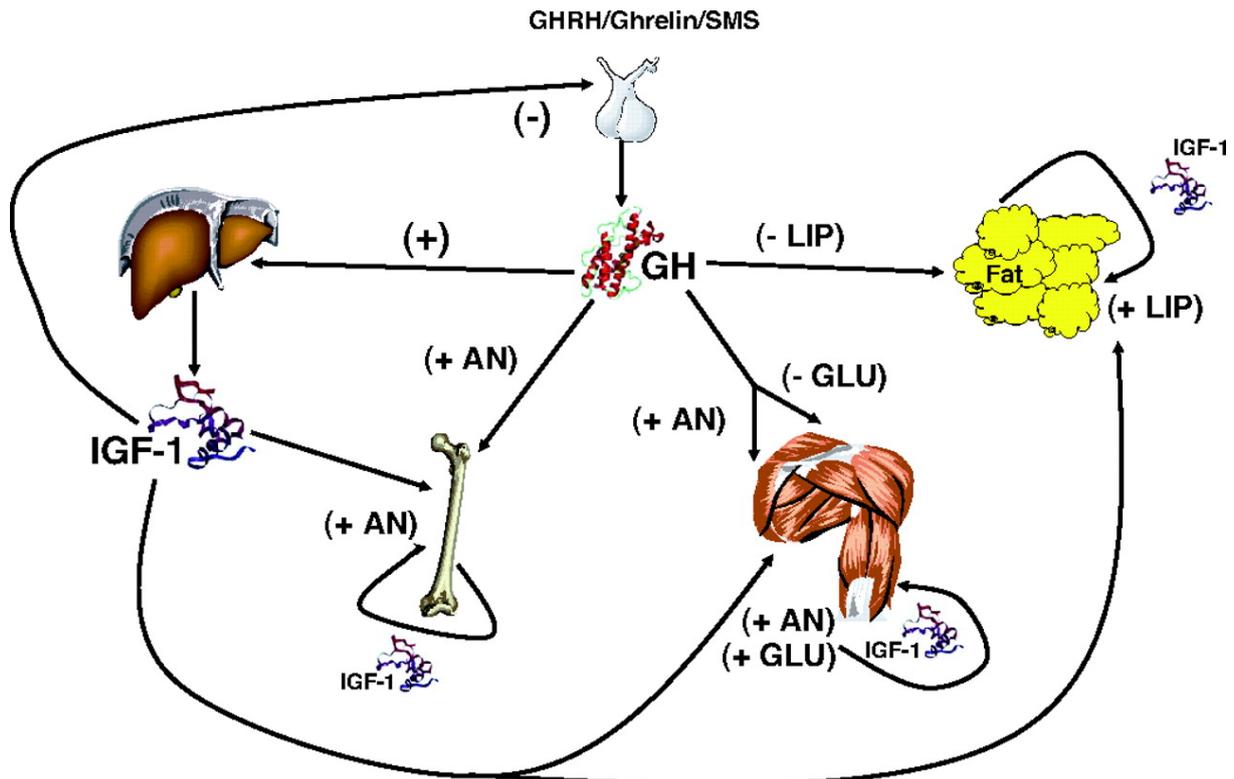


Abbildung 2-1: Auswirkungen von hGH und IGF-1 auf das Wachstum und den Stoffwechsel. Stimulierende Effekte sind mit einem + markiert, während inhibierende Effekte mit einem – gekennzeichnet sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Kaplan und Cohen 2007 [10]

Für das Längenwachstum, das durch die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten in der epiphysären Wachstumsplatte bestimmt wird, ist die Wachstumsplatte der langen Röhrenknochen von großer Bedeutung [11]. Hier erfolgt die Proliferation und Hypertrophie von Chondrozyten, die den Hauptbestandteil des Knorpels darstellen. Die hypertrophen Chondrozyten durchlaufen entweder eine Apoptose oder eine Differenzierung zu einem osteoblastenähnlichen Phänotyp. Somit bieten sie Raum für weitere Osteoblasten in der Verknöcherungszone und bilden Knorpelhohlräume, in die Blutkapillaren und Stammzellen einwachsen können. Diese Stammzellen reifen dann zu knochenbildenden Osteoblasten [7]. Die Kollagensynthese sowie das Knochenwachstum werden durch hGH und IGF-1 gefördert [7, 12]. Hierbei beeinflussen hGH und IGF-1 die Wachstumsplatte sowohl durch die Rekrutierung von mesenchymalen Stamm-/Progenitorzellen, die sich in die Chondrozytenlinie differenzieren, als auch durch Stimulierung der Proliferation und Hypertrophie von Chondrozyten, sowie durch eine Steigerung der Aktivität von Chondroblasten und Osteoblasten [7, 12]. Während hGH und IGF-1 bei der Stimulierung des Längenwachstums einen synergistischen Effekt ausüben, wirken sie in Bezug auf den Stoffwechsel, beispielsweise bei der Freisetzung freier Fettsäuren aus Fettzellen, die wiederum den Stoffwechsel anregen, entgegengesetzt. Während hGH die Fettsäurefreisetzung stimuliert (lipolytisch wirkt), wirkt IGF-1 lipogen und ist somit fettbildend [7].

Im Fall einer GHD besteht eine Störung der hGH/IGF-1-Achse. Als Konsequenz hieraus können die für das Wachstum und die Entwicklung wichtigen Proliferations-, Differenzierungs- und Stoffwechselprozesse nicht mehr ausreichend angeregt werden. Dies hat zur Folge, dass Kinder mit GHD sowohl ein vermindertes Längenwachstum und eine erhöhte Fettmasse, als auch ein verändertes Blutlipidprofil aufweisen, welches mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht [13]. Aufgrund der synergetischen und gegensätzlichen Wirkungen von hGH und IGF-1 ist das richtige Gleichgewicht zwischen IGF-1 und hGH in den entsprechenden Geweben von entscheidender Bedeutung. Um dieses Gleichgewicht aufzubauen und aufrecht zu erhalten, ist hGH erforderlich.

Wirkungsweise von Lonapegsomatropin

Lonapegsomatropin ist ein lang wirkendes Prodrug, das von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration, FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD zugelassen wurde [14, 15]. Es besteht aus der Muttersubstanz, Somatropin, die über einen proprietären TransCon-Linker transient an einen Methoxy-polyethylenglykol (mPEG)-Polymerträger gebunden ist (siehe Abbildung 2-2). Hierbei hat der mPEG-Träger eine abschirmende Wirkung, die die renale Ausscheidung minimiert. Zudem wird die rezeptorvermittelte Elimination durch den mPEG-Träger verhindert. Bei physiologischem pH-Wert und physiologischer Temperatur setzt Lonapegsomatropin vollständig aktives und unmodifiziertes Somatropin frei, das in seiner Struktur und Aminosäuresequenz identisch mit dem endogenen hGH ist. Dies unterscheidet die innovative Technologie von Lonapegsomatropin von anderen lang wirkenden Wachstumshormonen (Long-Acting Growth Hormone; LAGH). Die Freisetzung erfolgt dabei auf kontrollierte Weise durch Selbstspaltung des TransCon-Linkers [16]. Der mPEG-Träger wird schließlich hauptsächlich durch Nierenfiltration ausgeschieden [16].

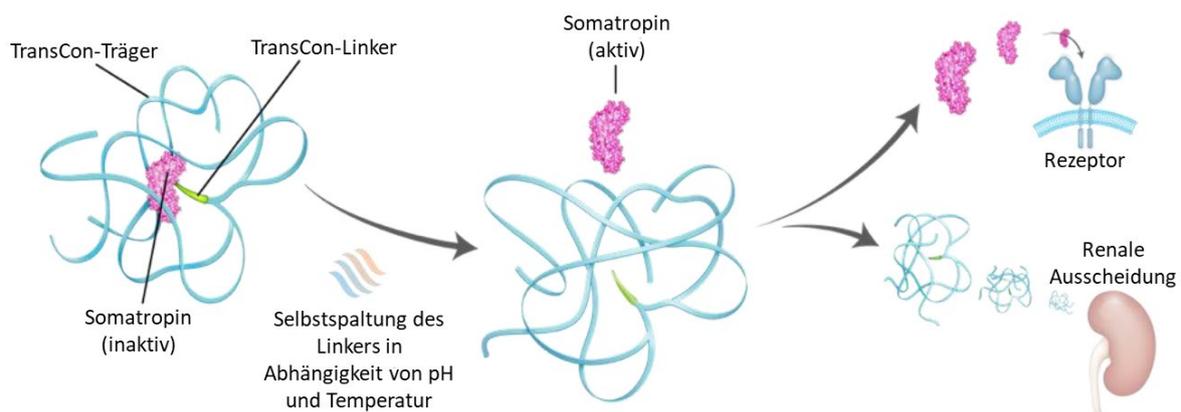


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Somatropin-Freisetzung aus dem Lonapegsomatropin Prodrug.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Ascendis nach Sprogoe et al. (2017) [16]

Lonapegsomatropin setzt Somatropin mit einem pharmakokinetischen Profil frei, das eine bessere Nutzung der verabreichten Dosis über eine Woche hinweg ermöglicht [17]. Bei anderen LAGH-Präparaten kommt es als Resultat der permanenten Fusionsproteintechnologie zu einem erhöhten Molekulargewicht des resultierenden Moleküls, was die Penetration des Gewebes beeinträchtigt. Hierdurch ist ihre Wirksamkeit im Fettgewebe oder der Wachstumsplatte vermindert [18]. Somit können diese Fusionsproteine eine Reaktion hervorrufen, die eher charakteristisch für einen IGF-1 dominierten Effekt ist und den positiven Einfluss auf das Wachstum und die Normalisierung der Fettmassenverteilung fehlt, der für Somatropin charakteristisch ist [18, 19]. So wurde bei Patienten, die das LAGH-Präparat Somatrogen erhielten, eine Erhöhung des Körpergewichtsindex (Body Mass Index; BMI) beobachtet, während der BMI bei Somatropin behandelten Patienten abnahm. Eine Zunahme des BMI konnte zudem bei einem Behandlungswechsel der Somatropin behandelten Patienten zu einer Therapie mit Somatrogen festgestellt werden [20]. Diese Diskrepanz wurde bei Lonapegsomatropin behandelten Patienten nicht beobachtet. Da das freigesetzte Somatropin strukturiert identisch zum endogenen Hormon ist, kann davon ausgegangen werden, dass es in die Zielgewebe, einschließlich der Wachstumsplatte, diffundieren, dort direkt wirken und darüber hinaus die lokale IGF-1-Produktion stimulieren kann. Entsprechend ist Lonapegsomatropin in der Lage den pathologischen Mangel an hGH bei Patienten mit GHD effizient auszugleichen [20].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

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

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Skytrofa[®] [17] sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [14].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 stammen aus der Fachinformation von Skytrofa® [17] sowie aus einer unsystematischen Literaturrecherche.

Für den Abschnitt 2.2 wurden die Information der Fachinformation von Skytrofa® [17] sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [14] entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Entwicklungsstufe S2e. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Zweite Revision der Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. 2022.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010.
3. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. Arch Dis Child. 2012;97(1):63-8.
4. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2012;166(1):13-20.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Human growth hormone treatment for adult growth hormone deficiency: a review of the clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness, and guidelines. Human Growth Hormone Treatment for Adult Growth Hormone Deficiency: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost-Effectiveness, and Guideline. Ottawa, Kanada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
6. Deijen J.B., van Driel M.I., Drent M.L. The involvement of the GH/IGF-I axis in cognitive functions of adult patients and healthy subjects. Open Endocrinology Journal. 2012;6(Supplement 1: M10):68-79.
7. Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton. J Mol Endocrinol. 2018;61(1):T115-T37.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. Rosenbloom AL. Die Physiologie des Wachstums. *Annales Nestlé (Deutsche Ausg)*. 2007;65(3):99-110.
9. Collett-Solberg PF, Misra M, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):10-8.
10. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4529-35.
11. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-59.
12. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect*. 2018;7(6):R212-R22.
13. De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children: Predictive Markers of Cardiovascular Disease. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(6):363-71.
14. Europäische Kommission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.1.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Lonapegsomatropin Ascendis Pharma - Lonapegsomatropin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2022.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BLA 761177. CORRECTED BLA APPROVAL (Reference ID: 4847619). 2021.
16. Sprogøe K, Mortensen E, Karpf DB, Leff JA. The rationale and design of TransCon Growth Hormone for the treatment of growth hormone deficiency. *Endocr Connect*. 2017;6(8):R171-R81.
17. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone. [Stand: Januar 2023]. 2023.
18. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6).
19. Saenger P, Karpf DB, Mortensen E, Beckert M, Sprogøe K, Leff JA. Development of a long-acting (LA) growth hormone (GH): size matters (Abstract P1-837). 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology: Free Communication and Poster Sessions. September 14-17. 2017.
20. European Medicines Agency (EMA). EMA/15620/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Ngenla. 2021.