

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

Lonapegsomatropin (Skytrofa[®])

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Modul 4 A

*Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von
3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des
endogenen Wachstumshormons*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	44
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	48
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	89
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	98
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	124
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	125
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	126
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	129

4.3.1.3.1.2	Morbidität– RCT	129
4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit – RCT	157
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	244
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität	265
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit	270
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	290
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	291
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	291
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	291
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	291
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	292
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	292
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	294
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	294
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	294
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	294
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	295
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	295
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	296
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	297
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	297
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	298
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	298
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	298
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	299
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	300
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	300
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	302
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	322
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	322
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	322
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	322
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	322
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	323
4.6	Referenzliste.....	325
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		331

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	334
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	337
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	339
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	347
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	385

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	21
Tabelle 4-2: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität.....	25
Tabelle 4-3: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Verträglichkeit.....	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	48
Tabelle 4-5: Demografische Patientencharakteristika.....	59
Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika.....	60
Tabelle 4-7: Auswertungen zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit.....	62
Tabelle 4-8: Studienvisiten, zu denen die Körpergröße der Studienteilnehmer erhoben wurde.....	63
Tabelle 4-9: Auswertungen zur standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS).....	65
Tabelle 4-10: Definition der UE nach Schweregrad	69
Tabelle 4-11: Studienvisiten, zu denen Reaktionen an der Injektionsstelle erhoben wurden..	71
Tabelle 4-12: Auswertungen der UE.....	72
Tabelle 4-13: Auswertungen zur Immunogenität.....	74
Tabelle 4-14: Studienvisiten, zu denen die Immunogenität der Studienteilnehmer untersucht wurde	75
Tabelle 4-15: Definition der Analysepopulationen in den Studien heiGHt und CT-301-CN..	78
Tabelle 4-16: Prädefinierte Subgruppenanalysen der Studien heiGHt und CT-301-CN.....	87
Tabelle 4-17: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppen	88
Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Demografische Patientencharakteristika (heiGHt und CT-301-CN)	107
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Demografische Patientencharakteristika (Metaanalyse).....	108
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (heiGHt und CT-301-CN)	110
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (Meta-analyse).....	112
Tabelle 4-29: Studienabbrüche (ITT-Population, heiGHt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-30: Studienabbrüche (ITT-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-31: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, heiGHt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-32: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, heiGHt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-33: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-34: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-35: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, Metaanalyse) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-36: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, Metaanalyse) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-39: Operationalisierung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit.....	129
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-41: Anzahl und MW (SD) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ eingegangen sind (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135

Tabelle 4-43: MW (95 %-KI) der „jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit“ zu den verschiedenen Messzeitpunkten (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels MMRM-Modell (ITT-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-46: Operationalisierung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)	143
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-48: Anzahl und MW (SD) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ eingegangen sind (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-50: MW (95 %-KI) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ eingegangen sind (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels MMRM-Modell (ITT-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-53: Operationalisierung der UE	157
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten der UE“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten der UE“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population; heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-74: Operationalisierung der Immunogenität	237
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Immunogenität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Immunogenität“ (Safety-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-77: Prädefinierte Subgruppenanalysen der Studien heiGHt und CT-301-CN	245
Tabelle 4-78: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppen	246
Tabelle 4-79: Anzahl der Studienteilnehmer in den Subgruppen (ITT-Population).....	247
Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	250
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie heiGHt und CT-301-CN sowie für die Metaanalyse	255
Tabelle 4-82: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-83: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-84: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-85: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-86: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt) – Schmerzen (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-87: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-88: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (mild)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277

Tabelle 4-89: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (mild)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	278
Tabelle 4-90: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (tut etwas weh)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	280
Tabelle 4-91: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-92: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (tut sehr weh)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-93: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut sehr weh)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-94: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-95: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	290
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	292
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	292
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	292
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	293
Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	293
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	295
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	295
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	296

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	296
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	298
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	298
Tabelle 4-108: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität.....	303
Tabelle 4-109: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Verträglichkeit.....	306
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	322
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie heiGHt	348
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CT-301-CN.....	369
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie heiGHt	386
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CT-301-CN.....	397

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 4-3: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Studienverlauf der Studie heiGHt (ITT-Population).....	133
Abbildung 4-4: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Studienverlauf der Studie CT-301-CN (ITT-Population).....	133
Abbildung 4-5: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (ITT-Population)	140
Abbildung 4-6: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Vergleich zur Baseline (95 %-KI) im Studienverlauf der Studie heiGHt (ITT-Population)	148
Abbildung 4-7: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Vergleich zur Baseline (95 %-KI) im Studienverlauf der Studie CT-301-CN (ITT-Population)	148
Abbildung 4-8: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (ITT-Population)	154
Abbildung 4-9: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (gesamt)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population).....	166
Abbildung 4-10: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – SUE“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	167
Abbildung 4-11: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (moderat)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	168
Abbildung 4-12: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)...	191
Abbildung 4-13: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	192
Abbildung 4-14: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	198

Abbildung 4-15: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	199
Abbildung 4-16: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	216
Abbildung 4-17: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	217
Abbildung 4-18: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Andere“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	218
Abbildung 4-19: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	220
Abbildung 4-20: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	221
Abbildung 4-21: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Blutergüsse (mild)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	225
Abbildung 4-22: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schwellungen (mild)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	226
Abbildung 4-23: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	229
Abbildung 4-24: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	230
Abbildung 4-25: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut noch mehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	231
Abbildung 4-26: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut sehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	232
Abbildung 4-27: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut am meisten weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	233
Abbildung 4-28: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt ein bisschen)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)	234

Abbildung 4-29: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt noch mehr)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population).....	235
Abbildung 4-30: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt am meisten)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population).....	236
Abbildung 4-31: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie heiGHt.....	368
Abbildung 4-32: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CT-301-CN	384

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Anti-Drug-Antikörper (Anti Drug Antibodies)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AGHD	Adulter Wachstumshormonmangel (Adult Growth Hormone Deficiency)
AMIce	Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
bzw.	Beziehungsweise
CDC	Center for Disease Control and Prevention
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Konzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
COVID-19	Corona Virus Disease 19
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUG	Aufholwachstum (Catch-up Growth)
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
et al.	Et alii
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	Gegebenenfalls
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
Halbs.	Halbsatz
HbA1c	Hämoglobin A1c
hGH	Humanes Wachstumshormon (human Growth Hormone)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
IGFBP-3	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor Bindendes Protein 3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3)
ISC	Unabhängiger Sicherheitsausschuss (Independent Safety Committee)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
jRCT	Japan Registry for Clinical Trials
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LAGH	Lang wirkendes Wachstumshormon (Long-Acting Growth Hormone)
LLN	Unteres Limit des Normalbereichs (Lower Limit of Normal)
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
LS-MW	Least-Square Mittelwert
LS-MWD	LS-MW-Differenz
Max	Maximum, maximal
MCMC	Markov Chain Monte Carlo

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum, minimal
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement)
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind
N	Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation
NA	Nicht anwendbar (not applicable)
NCT	National Clinical Trial
n.d.	Nicht durchgeführt
ng	Nanogramm
Nr.	Nummer
OD	Orphan Drug
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Unerwünschte Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Lonapegsomatropin wird zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel; Growth Hormone Deficiency, GHD) angewendet [1].

Die Europäische Kommission erklärte Lonapegsomatropin am 17. Oktober 2019 (EU/3/19/2213) zu einem Orphan Drug (OD) [2]. Der OD-Status von Lonapegsomatropin wurde am 15. November 2021 vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen [4].

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lonapegsomatropin anhand der Zulassungsstudie heiGHt (NCT02781727) und der Schwesterstudie CT-301-CN (NCT04326374), sowie einer Metaanalyse aus beiden Studien bewertet. Es wurde zudem eine systematische Recherche nach weiterer verfügbarer Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens durchgeführt. Hierbei konnten keine zusätzlichen Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. In den Studien wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichten Somatropin-Präparaten über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD untersucht.

In die Studie heiGHt wurden präpubertäre Kinder mit einem GHD (isoliert oder als Teil multipler Hypophysenhormondefekte) im Tanner-Stadium 1, im Alter von drei bis zwölf Jahren (für Jungen) bzw. von drei bis elf Jahren (für Mädchen) eingeschlossen, die zuvor keine Behandlung mit Somatotropin-Präparaten oder Insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) erhalten hatten. Die Studienteilnehmer mussten eine verringerte Körpergröße, definiert als $\geq 2,0$ Standardabweichungen (SD) unter der mittleren Größe für das chronologische Alter und das Geschlecht (standardisierte Körpergröße (berechnet mittels Standard Deviation Score (SDS)) $\leq -2,0$) gemäß des 2000 Center for Disease Control and Prevention (CDC) Growth Charts, aufweisen. Nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor konnten auch Patienten eingeschlossen werden, deren Körpergröße $\geq 1,5$ SD unterhalb der durchschnittlichen parentalen Körpergröße lag [5].

In die Studie CT-301-CN wurden Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren mit einem GHD (isoliert oder als Teil multipler Hypophysenhormondefekte) im Tanner-Stadium 1 eingeschlossen, sofern diese zuvor keine Behandlung mit Somatotropin-Präparaten oder IGF-1 erhalten hatten. Ebenso wie in der Studie heiGHt mussten die Studienteilnehmer eine verringerte Körpergröße, definiert als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren Größe für das chronologische Alter und das Geschlecht (standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) $\leq -2,0$), aufweisen. Als Referenzwert wurde hierbei die Körpergröße gesunder Kinder auf Basis von Daten einer Erhebung über die körperliche Entwicklung von Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren in neun chinesischen Städten aus dem Jahr 2005 herangezogen [6]. In beiden Studien war zudem eine bestätigte Diagnose des GHD eine Voraussetzung zur Studienteilnahme. Die Bestätigung erfolgte durch zwei verschiedene Stimulationstests des humanen Wachstumshormons (hGH) mit einem maximalen hGH-Spiegel von ≤ 10 ng/ml (heiGHt) bzw. < 10 ng/ml (CT-301-CN). Darüber hinaus musste die Skelettreife der Studienteilnehmer mindestens sechs Monate unter dem chronologischen Alter liegen und zu Baseline musste ein IGF-1-Spiegel von $\geq 1,0$ SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischen mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) vorliegen [5, 6].

Die Studienteilnehmer erhielten je nach Behandlungsgruppe einmal wöchentlich Lonapegsomatropin in einer Dosis von $0,24 \pm 0,02$ mg (im Folgenden als 0,24 mg abgekürzt; Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatotropin angegeben und bezieht sich auf den Somatotropin-Anteil ohne den mPEG-Träger, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatotropin-Therapie zu vermeiden.) Somatotropin/kg Körpergewicht (KG) oder einmal täglich Somatotropin in einer Dosis von 0,034 mg Somatotropin/kg KG (äquivalent zu 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche). Die Dosierung wurde anhand des Gewichts bei der ersten Visite bestimmt und anhand der Gewichtszunahme des Studienteilnehmers angepasst. Die Verabreichung erfolgte als subkutane (s.c.) Injektion in die linke oder rechte Pobacke, den linken oder rechten Oberschenkel oder in den linken oder rechten Bauch. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden. Im Fall von Lonapegsomatropin erfolgten die Injektionen in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte, während die Verabreichung des

täglichen Somatropins in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen vorgenommen wurde [5-8].

Datenquellen

Zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit OD-Status muss gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Studienrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Um sicherzustellen, dass die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurden für das vorliegende Dossier dennoch eine Studienregistersuche und eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Hierzu erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der EMA ergänzt wurde. Zudem wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitt 4.2.3 und Abschnitt 4.3.1.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter und in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Studienpopulation gemäß Label: Kinder und Jugendliche von 3 - 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD	Studienpopulation, die nicht dem Label von Lonapegsomatropin entspricht	Studienpopulation gemäß Fachinformation [1]
Intervention	Lonapegsomatropin als s.c. Injektion einmal wöchentlich in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Intervention gemäß Fachinformation [1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt [4]. Entsprechend erfolgt keine Einschränkung der Vergleichstherapie.
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo [9]
Studientyp	RCT	keine RCT	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo [9]
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). Studien, deren Ergebnisse auf der Internetseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der vorliegenden Dossievorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um Studien der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“. Die Zusammenfassung der beiden Studien mit Evidenzgrad Ib im Rahmen einer Metaanalyse entspricht gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) der höchsten Evidenzstufe Ia „systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“. Die Studien wurden anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität anhand der Studierendokumente [5-8, 10, 11], Studienregistereinträge [12-16] und der Studienpublikation zu der Studie heiGHt [17] beurteilt. Für die Studie CT-301-CN erfolgte zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Publikation. Aufgrund des Open Label Designs wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Basierend auf der Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise liegt für die Studien heiGHt und CT-301-CN somit eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit vor. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier auf Basis ihrer metaanalytischen Zusammenfassung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit von Lonapegsomatropin wurden in dem Abschnitt 4.3.1 für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der Verfo des G-BA dargestellt [9]. Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier 6.1 verfahren [18]. Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, handelt es sich bei den Studien heiGHt und CT-301-CN um qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, 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.

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

Gemäß der Studienprotokolle (Clinical Study Protocol, CSP) sollten Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führten, erfasst werden [7, 8]. In der Studie heiGHt sowie der Studie CT-301-CN traten keine UE, die zum Tod führten, auf [5, 6].

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin nachfolgend in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: 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]	0,0088	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	56	0,28 [-0,042; 0,609]			
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	0,91 [0,367; 1,455]	0,0010		
tägliches Somatropin	53	0,53 [0,191; 0,868]			
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	0,889 [0,474; 1,304]	-		
tägliches Somatropin	109	0,4 [0,165; 0,635]			
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Woche 52					
heiGHt					
Lonapegsomatropin	105	0,14 [0,028; 0,257]	0,0149		
tägliches Somatropin	56	0,24 [-0,089; 0,566]			
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	0,19 [0,073; 0,299]	0,0014		
tägliches Somatropin	53	0,48 [0,138; 0,820]			
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	0,165 [0,085; 0,246]	-		
tägliches Somatropin	109	0,355 [0,119; 0,591]			
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. Quelle: [19-21]					

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit, verbunden mit einer deutlich vom familiären Hintergrund abweichenden Körpergröße, ist ein international anerkanntes Charakteristikum einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [22, 23]. 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. Dies schließt Aspekte wie ein schnelles Aufholwachstum, ein normales Erhaltungswachstum sowie einen angemessenen Zeitpunkt und ein angemessenes Ausmaß der pubertären Reifung sowie das Erreichen einer Erwachsenengröße innerhalb des Normalbereichs ein [24].

Eine Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres wird insbesondere bei präpubertären Kindern als wichtigster Faktor für den Gesamterfolg der Therapie beschrieben [25]. So lassen sich anhand der Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr bei präpubertären Patienten unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Größe, Geschlecht und Alter des Patienten bereits zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum und die zukünftige Körpergröße treffen [25, 26]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (auch als Annualized Height Velocity bezeichnet) zu Woche 52 konnte innerhalb der pivotalen Studie heiGHt ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin gezeigt werden. Die Studie CT-301-CN sowie 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, wobei der Schweregrad vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, der Ursache des GHD und dem Vorhandensein von Komorbiditäten abhängig ist [27]. Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen deutlich, dass Menschen mit Kleinwuchs im Vergleich zu Menschen mit normaler Statur eine schlechtere Lebensqualität haben [28]. Betroffene Kinder werden häufig von Erwachsenen und anderen Kindern anders behandelt als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden [29]. Die physischen Auswirkungen der Erkrankung führen darüber hinaus zu Einschränkungen in der Freizeitgestaltung der Patienten gegenüber Gleichaltrigen [29]. Aufgrund ihres sichtbaren Kleinwuchses und den weitreichenden Einschränkungen durch die Erkrankung haben Patienten oft Angst, Opfer von Hänseleien und Mobbing zu werden [29]. Wiederholen sich diese negativen sozialen Erfahrungen, tragen diese zu weiteren emotionalen Auswirkungen bei und lösen bei den Patienten das Gefühl aus, anders als ihre Mitmenschen zu sein [29]. 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 Leistungsfähigkeit im Sport, dadurch aufgrund des Kleinwuchses nicht in der Lage zu sein, Gegenstände zu erreichen oder bestimmte Dinge aufgrund der geringen Größe nicht tun zu dürfen (z. B. Achterbahnfahrten oder Basketball mitzuspielen). Insgesamt übt der GHD somit einen deutlichen negativen Effekt auf das seelische und soziale Wohlbefinden der Patienten und ihrer Familien aus [28, 29]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Bezüglich der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS; auch als height SDS bezeichnet) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline konnte innerhalb der 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.

Zusammenfassung der Nutzendimension 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 (Tabelle 4-45 und Tabelle 4-49). 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

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin nachfolgend in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: 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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	81 (77,1)	1,1083 [0,9058; 1,3560]	0,2984	
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]			
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)			

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	89 (89,0)	1,0255 [0,9045; 1,1627]	0,6878	kein statistisch signifikanter Unterschied	
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						
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]				
UE (schwer)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,4687		
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					

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)	1,6158 [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					
Detalldarstellung 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					

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	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]				
Detalldarstellung 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)				

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^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.				kein Zusatznutzen
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	109					
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.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				kein Zusatznutzen
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)				

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	7 (7,0)	0,7420 [0,2474; 2,2252]	0,5954	kein statistisch signifikanter Unterschied	
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		
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)				
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		
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)				

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)	0,2650 [0,0502; 1,3999]	0,0936	kein statistisch signifikanter Unterschied	
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		
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)				
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		
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]				

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	
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)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,0 [0,2; 3,8]	0,010 [-0,004; 0,023] ^e	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					

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
Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse (mild)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	0,5474 [0,0358; 8,3729]	0,6603	
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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	0 (0,0)	NA	NA	
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)			
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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Blutergüsse auf.			
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				

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
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (mild)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	6 (5,7)	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0699	
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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (schwer)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				

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	
Zustand der Injektionsstelle – Andere (mild)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	5 (4,8)	2,9932 [0,3526; 25,1561]	0,0995		
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
Zustand der Injektionsstelle – Andere (moderat)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes moderates Ereignis auf.				
tägliches Somatropin	56					
Zustand der Injektionsstelle – Andere (schwer)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes schweres Ereignis auf.				
tägliches Somatropin	56					
Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)						
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas weh)						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	29 (27,6)	1,4041 [0,7607; 2,5918]	0,2690		
tägliches Somatropin	56	11 (19,6)				
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					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	19 (18,1)	1,2695 [0,5869; 2,7462]	0,5383		
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)				

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	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		
tägliches Somatropin	56	3 (5,4)				
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		
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)				

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	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		
tägliches Somatropin	56	4 (7,1)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	1,0620 [0,0977; 11,5423]	0,9608	kein Zusatznutzen	
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	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	2 (3,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein Jucken des Schweregrads juckt am meisten auf.				
tägliches Somatropin	53					

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	1,5 [0,5; 4,4]	0,800	0,804	
tägliches Somatropin	109	1,8 [0,5; 7,0]	[0,138; 4,648]		
<p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population. b: Auf Einzelstudienebene erfolgt die Angabe des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis bis Woche 52 mittels n (%). Für die Metaanalyse wird die Angabe % [95 %-KI] verwendet. c: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Lonapegsomatropin an. 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. 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. 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. g: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. h: Aufgrund einer unterschiedlichen Vorgehensweise für die Identifikation der PT in den Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgt keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse. 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19-21]</p>					

Für die Auswertungen zu den **Gesamtraten der UE** lagen zu Woche 52 sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch innerhalb der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und dem Vergleichsarm vor, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten. Studienübergreifend traten in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwerwiegende UE (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 Systemorganklassen (SOC, System Organ Class) und Bevorzugte Begriffe (PT, Preferred Term) gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 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. Innerhalb der Studie CT-301-CN ergab sich zudem 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.

Studienübergreifend traten keine SUE oder schwere UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Bei den **UE von besonderem Interesse** zeigte sich innerhalb der Studie heiGHt für Rötungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des täglich zu verabreichenden Somatropins. Diese lassen sich fast ausschließlich auf milde Ereignisse zurückführen, die vorwiegend zu Studienbeginn auftraten und innerhalb kürzester Zeit nach der Injektion abklagen (siehe Tabelle 14.3.4.8.1 des Studienberichts (CSR, Clinical Study Report)) [30]. Es ist zu beachten, dass diese Rötungen nicht mit einem statistisch signifikant häufiger auftretendem Schmerz oder Juckreiz an der Injektionsstelle einhergingen. Ein moderates Jucken wurde in der Studie heiGHt hingegen häufiger bei Studienteilnehmern beobachtet, die mit täglich zu verabreichendem Somatropin behandelt wurden. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lonapegsomatropin. Insgesamt führte keines der Ereignisse zu einem Therapie- oder Studienabbruch. Innerhalb der Studie CT-301-CN sowie der Metaanalyse trat für keines der UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Behandlung mit Lonapegsomatropin führt bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD im Vergleich zu einer Therapie mit täglichem Somatotropin 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 subkutaner Injektion einzuhalten [31]. 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 Somatotropin, vergleichbar ist. Dieses gute Sicherheitsprofil wurde anhand der 26-wöchigen Studie CT-302 (fliGHt) sowie der Langzeitstudie CT-301ext (enliGHten) bestätigt [32, 33].

In Bezug auf einige langwirksame Somatotropin-Präparate (Long-Acting Growth Hormone, LAGH), die auf einer permanenten Fusionsproteintechnologie basieren, sind in der Vergangenheit Sicherheitsbedenken aufgekommen. So ist die permanente Modifizierung des rekombinanten Somatotropinmoleküls 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 Somatotropin- oder LAGH-Präparaten nicht mehr möglich ist [34, 35]. 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 (Tabelle 4-76) [1]. 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 [36].

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 Somatotropin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD vor.

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.

Lonapegsomatropin wird zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (GHD) angewendet [1].

Die Europäische Kommission erklärte Lonapegsomatropin am 17. Oktober 2019 (EU/3/19/2213) zu einem OD [2]. Der OD-Status von Lonapegsomatropin wurde am 15. November 2021 vom COMP der EMA bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leides nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung 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 [4].

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lonapegsomatropin kann in der genannten Indikation somit einzig anhand der Zulassungsstudien bewertet werden. Für das vorliegende Dossier wurde dennoch eine systematische Recherche nach weiterer verfügbarer Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens durchgeführt. Infolge wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lonapegsomatropin anhand der Zulassungsstudie heiGHt (NCT02781727) und der Studie CT-301-CN (NCT04326374) sowie einer Metaanalyse aus beiden Studien bewertet.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, in denen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglichem Somatropin (Genotropin bzw. Norditropin) bei Kindern im Alter von drei bis zwölf Jahren bzw. von 3 bis 17 Jahren mit GHD untersucht wurde.

Patientenpopulation

Lonapegsomatropin (Skytrofa[®]) ist indiziert zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (GHD) [1].

heiGHt

In der Studie heiGHt wurden präpubertäre Kinder mit einem GHD (isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1, im Alter von drei bis zwölf Jahren (für Jungen) bzw. von drei bis elf Jahren (für Mädchen) eingeschlossen, die behandlungsnaiv gegenüber einer Therapie mit Somatropin-Präparaten und IGF-1 waren. Die Studienteilnehmer mussten einen Kleinwuchs, definiert als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Körpergröße gemäß den 2000 CDC Growth Charts (standardisierte Körpergröße berechnet mittels $\text{SDS} \leq -2,0$), aufweisen. Nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor konnten auch Patienten eingeschlossen werden, deren Körpergröße $\geq 1,5$ SD unterhalb der mittleren parentalen Körpergröße lag. Zudem musste eine Diagnose des GHD durch den Nachweis einer hGH-Höchstkonzentration von ≤ 10 ng/ml mittels hGH-Stimulationstests vorliegen und in einem zweiten unabhängigen Test bestätigt worden sein. Für die Teilnahme an der Studie musste die Skelettreife der Patienten mindestens sechs Monate unter dem chronologischen Alter liegen und zu Baseline musste ein IGF-1-Spiegel von mindestens 1,0 SD unter dem alters- und geschlechtsstandardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (standardisierte IGF-1-Konzentration berechnet mittels $\text{SDS} \leq -1,0$) vorliegen [5, 8].

CT-301-CN

In der Studie CT-301-CN wurden präpubertäre Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren mit einem GHD (isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1 eingeschlossen, sofern sie zuvor keine Therapie mit Somatotropin-Präparaten oder IGF-1 erhalten hatten. Die Studienteilnehmer mussten einen Kleinwuchs aufweisen, der als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Körpergröße (standardisierte Körpergröße berechnet mittels $\text{SDS} \leq -2,0$) gemäß spezifischer Wachstumstabellen für chinesische Kinder und Jugendliche aus dem Jahr 2005 definiert war. Für die Teilnahme an der Studie musste zudem eine Diagnose des GHD durch den Nachweis einer hGH-Höchstkonzentration von < 10 ng/ml mittels hGH-Stimulationstests vorliegen, dessen Ergebnis in einem zweiten unabhängigen Test bestätigt wurde. Ebenso waren eine Skelettreife der Patienten von mindestens sechs Monaten unterhalb des chronologischen Alters sowie ein IGF-1-Spiegel von $\geq 1,0$ SD unter dem alters- und geschlechtsstandardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (standardisierte IGF-1-Konzentration berechnet mittels $\text{SDS} \leq -1,0$) Voraussetzungen für die Studienteilnahme [6, 7].

Intervention

Gemäß Zulassung wird Lonapegsomatropin einmal wöchentlich als s.c. Injektion verabreicht. Die Dosierung und Verabreichung ist individuell für jeden Patienten festzulegen, wobei die empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin einmal wöchentlich 0,24 mg Somatotropin/kg KG beträgt [1].

Die Therapie sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden. Nach einer Einweisung erfolgt die Verabreichung von Lonapegsomatropin durch den Patienten oder die Pflegeperson als s.c. Injektion in das Abdomen, Gesäß oder Oberschenkel. Der Verabreichungsort ist dabei zu variieren [1].

In den Studien heiGHt und CT-301-CN wurde Lonapegsomatropin einmal wöchentlich in einer Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg KG in den Morgenstunden verabreicht. Eine Anpassung der Dosierung konnte während der Studie jederzeit vorgenommen werden. Lonapegsomatropin wurde durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte entweder in die linke oder rechte Gesäßhälfte, den linken oder rechten Oberschenkel oder in den linken oder rechten Bauchbereich s.c. injiziert. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden [7, 8].

Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V sind für ODs keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT zu erbringen [4].

In den Studien heiGHt und CT-301-CN wurde tägliches Somatropin (Genotropin bzw. Norditropin) in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg/Tag (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/Woche) verabreicht. Die Injektion erfolgte s.c. in die linke und rechte Pobacke, den linken und rechten Oberschenkel sowie in den linken und rechten Bauch und wurde von den Studienteilnehmern bzw. deren Eltern/Erziehungsberechtigten durchgeführt. Es wurde empfohlen das tägliche Somatropin-Präparat in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen zu verabreichen. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde zudem empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden [6-8].

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit herangezogen [9].

Im Folgenden werden die Endpunkte, die innerhalb der Studien heiGHt und CT-301-CN erhoben wurden, beschrieben. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studien wurde der Unterschied der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 52 analysiert. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen, die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen, die Konzentration von IGF-1- und des insulinähnlichen Wachstumsfaktor Bindenden Protein-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3) im Serum, die standardisierte IGF-1-Konzentration (berechnet mittels SDS) und die standardisierte IGFBP-3-Konzentration (berechnet mittels SDS) sowie die Normalisierung der standardisierten IGF-1-Konzentration (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen waren als sekundäre Endpunkte definiert. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) erhoben [5-8]. Innerhalb der Studie heiGHt wurden zudem die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Woche 52 als sekundärer Endpunkt sowie die Immunogenität anhand der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (Anti Drug Antibodies, ADA) untersucht [5, 8].

Studientypen

Im vorliegenden Dossier werden die Daten der Zulassungsstudie heiGHt und der Studie CT-301-CN herangezogen. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. RCT wie die Studien heiGHt und CT-301-CN stellen die Einzelstudien mit der höchsten Ergebnissicherheit gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo [9] dar. Da die beiden Studien bezüglich ihres Studiendesigns sowie der Patientenpopulation hinreichend vergleichbar sind, werden ihre Ergebnisse ebenfalls metaanalytisch zusammengefasst.

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.

Für die Identifikation bewertungsrelevanter Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert. Dabei wurde die Suche auf RCT begrenzt, da diese die höchste Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens liefern.

Studien wurden gemäß der in Tabelle 4-4 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Studienpopulation gemäß Label: Kinder und Jugendliche von 3 - 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD	Studienpopulation, die nicht dem Label von Lonapegsomatropin entspricht	Studienpopulation gemäß Fachinformation [1]
Intervention	Lonapegsomatropin als s.c. Injektion einmal wöchentlich in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Intervention gemäß Fachinformation [1]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Vergleichs-therapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt [4]. Entsprechend erfolgt keine Einschränkung der Vergleichstherapie.
Endpunkte	mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO [9]
Studientyp	RCT	keine RCT	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerFO [9]
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). Studien, deren Ergebnisse auf der Internetseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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.

Zur Identifikation von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.07.2023). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und die Ergebnisse der Suche sind in Abbildung 4-2 dokumentiert.

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.

Für die Identifikation relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), das Suchportal der WHO (ICTRP; <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und AMIce (<https://portal.dimdi.de>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 03.07.2023). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B und die Ergebnisse der Suche sind in Tabelle 4-20 dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. 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 (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 Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BAs hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.07.2023).

Die Suche erfolgte unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und der Suchbereich anschließend auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert und bewertungsrelevante Studien unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-21 dokumentiert.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-22) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-22) eingeschlossen.

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.

Die dem Dossier zugrunde liegenden Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Entsprechend der VerfO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen berücksichtigt. Zur Prüfung einer möglichen, ergebnisgesteuerten Berichterstattung wurden die Angaben im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP), im CSP, im CSR, in den Studienregistern und in der vorliegenden Studienpublikation miteinander abgeglichen. Zudem wurde die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses, die Vergleichbarkeit der Gruppen sowie die Beschreibung der Methodik und die entsprechende Studiendurchführung beurteilt. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte erfolgte eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“. Ließen sich keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte erkennen, d. h. die bei Behebung die Aussage der Ergebnisse grundlegend verändert hätten, wurde nicht von einer wahrscheinlichen, relevanten Verzerrung der Ergebnisse und von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, die Überprüfung einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie andere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Des Weiteren wurden die angewandten statistischen Verfahren, die dargestellten Ergebnisse und die getätigten Aussagen auf Konsistenz und Plausibilität geprüft. Wenn sich keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte fanden, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten, wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft.

Die Dokumentation der detaillierten Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt in Anhang 4-F.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Informationen zu den Studien heiGHt und CT-301-CN wurden anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben [37]. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe von CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32). Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (CSP, SAP, CSR), Publikationen und Registerberichten entnommen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lonapegsomatropin die Ergebnisse der beiden randomisierten, Open Label, aktivkontrollierten Studien heiGHt und CT-301-CN herangezogen und metaanalytisch zusammengefasst.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Studienpopulation aus den Studien heiGHt und CT-301-CN sowie der Metaanalyse wurden die in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale erhoben.

Tabelle 4-5: Demografische Patientencharakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse ^a
Alter	MW (SD) Min; Max	X	X	X
Altersgruppe: < 6 Jahre ≥ 6 Jahre	n (%)	X	X	X
Geschlecht: männlich weiblich	n (%)	X	X	X
Ethnizität: weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere	n (%)	X	X	X
Abstammung: hispanisch oder lateinamerikanisch nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	X	X	X
Region: Europa Nordamerika Mittlerer Osten und Nordafrika Ozeanien Asien	n (%)	X	X	X
Region: US nicht-US	n (%)	X	X	X
Region (post hoc): Nordamerika Europa Rest der Welt	n (%)	X	NA	NA
<p>a: Für die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN werden für kategorische Variablen MW und 95 %-KI des prozentualen Anteils angegeben. Im Fall von kontinuierlichen Variablen werden der MW und 95 %-KI der jeweiligen Variable angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [6, 19-21, 32]</p>				

Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse ^a
Körpergröße (in cm)	MW (SD) Min; Max	X	X	X
Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline (erste Visite) (in cm/Jahr)	MW (SD) Min; Max	X	X	X
standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)	MW (SD) Min; Max	X	X	X
Körpergewicht (in kg)	MW (SD) Min; Max	X	X	X
BMI (in kg/m ²)	MW (SD) Min; Max	X	X	X
standardisierter BMI (berechnet mittels SDS)	MW (SD)	X	X	X
durchschnittliche parentale Körpergröße ^b (berechnet mittels SDS)	MW (SD)	X	X	X
Differenz zur durchschnittlichen parentalen Körpergröße ^c (berechnet mittels SDS)	MW (SD)	X	X	X
Skelettreife (in Jahren)	MW (SD)	X	X	X
Verzögerung der Skelettreife (in Jahren)	MW (SD)	X	X	X
Ätiologie und Ausmaß des GHD: isoliert idiopathisch isoliert organisch multiple Hypophysenhormondefekte	n (%)	X	X	X
standardisierte IGF-1-Konzentration (berechnet mittels SDS) zu Baseline (Visite 1)	MW (SD)	X	X	X
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (in ng/ml)	MW (SD)	X	X	X
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (Schwellenwert 1): ≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml	n (%)	X	X	X

Charakteristikum	Statistische Maße	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse ^a
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (Schwellenwert 2) ^d : ≤ 8 ng/ml > 8 ng/ml	n (%)	X	X	X
<p>a: Für die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN werden für kategorische Variablen MW und 95 %-KI des prozentualen Anteils angegeben. Im Fall von kontinuierlichen Variablen werden der MW und 95 %-KI der jeweiligen Variable angegeben.</p> <p>b: Die durchschnittliche parentale Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde als das Mittel aus der Körpergröße (berechnet mittels SDS) der Mutter und der Körpergröße (berechnet mittels SDS) des Vaters definiert.</p> <p>c: Die Differenz zur durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde als die Differenz aus der Körpergröße (berechnet mittels SDS) des Studienteilnehmers und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) definiert.</p> <p>d: Angaben zum Anteil der Studienteilnehmer mit einer maximalen hGH-Konzentration im Stimulationstest von ≤ 8 ng/ml bzw. > 8 ng/ml wurden post hoc ergänzt, um den Schwellenwert gemäß der deutschen Diagnoseleitlinie abzubilden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [6, 19-21, 32]</p>				

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit gemäß in § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der Verfo § 5 des G-BA herangezogen. Dabei wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert [9].

Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus den Studien heiGHt und CT-301-CN benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Endpunkte der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen der relevanten Studien nicht erhoben.

Mortalität

Das Gesamtüberleben als Endpunkt der Nutzendimension Mortalität wurde in den Studien heiGHt und CT-301-CN nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeitsanalysen als UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 zur Verträglichkeit) und werden daher im vorliegenden Dossier innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit dargestellt.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurden die Endpunkte „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ und „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Sie sind nachfolgend dargestellt.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Operationalisierung

Die „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde in den Studien heiGHt und CT-301-CN erhoben. Die Analysen der beiden Studien sowie der Metaanalyse, die im vorliegenden Dossier auf Basis der ITT-Population dargestellt werden, sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Auswertungen zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit

Auswertung	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in den Behandlungsarmen über 52 Wochen	X	X	X
Unterschied in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsarmen über 52 Wochen	X	X	X

Zur Bestimmung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit wurde die Körpergröße (in cm) der Studienteilnehmer zu Baseline (Visite 1) und zu jeder weiteren Studienvisite (Visite 2, Visite 3, Visite 4, Visite 5, Visite 6) erhoben. Für die Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit wurde die Differenz der Körpergröße zur jeweiligen Studienvisite gegenüber Baseline durch die Anzahl der Tage zwischen den Erhebungszeitpunkten dividiert. Durch eine abschließende Multiplikation mit einem Koeffizienten von 365 wurde die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Studienvisite berechnet (siehe untenstehende Formel) [10, 11].

$$\text{Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit} = \frac{\Delta \text{Körpergröße [cm]}}{\Delta \text{Zeit [Tage]}} * 365$$

Die Körpergröße der Studienteilnehmer wurde während der Visiten durch einen geschulten Auxologen mit einem an der Wand montierten, kalibrierten Stadiometer anhand spezifischer Instruktionen erhoben [6, 8].

Alle Visiten erfolgten zur gleichen Tageszeit (morgens). Zu Baseline (Visite 1) wurde die Körpergröße der Teilnehmer beider Studienarme vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation gemessen. Alle nachfolgenden Visiten erfolgten innerhalb eines vordefinierten Zeitfensters vor bzw. nach der Verabreichung der Studienmedikation. Die Studienvisiten, zu denen die Körpergröße der Studienteilnehmer bestimmt wurden, sowie die jeweiligen Zeitfenster vor bzw. nach der Verabreichung der Studienmedikation sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst [5, 6].

Tabelle 4-8: Studienvisiten, zu denen die Körpergröße der Studienteilnehmer erhoben wurde

Visite	Zeitraum der Visite (Studentage)			
	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
Baseline Visite 1 (Woche 1)	1 ^a	1 ^a	1 ^a	1 ^a
Visite 2 (Woche 5)	29 ^b	29 - 35 ^c	33 - 34 ^d	29 - 35 ^c
Visite 3 (Woche 13)	87 - 88 ^{e, f}	85 - 91 ^c	87 - 88 ^e	85 - 91 ^c
Visite 4 (Woche 26)	178 - 179 ^e	176 - 182 ^c	180 - 181 ^d	176 - 182 ^c
Visite 5 (Woche 39)	269 - 270 ^e	267 - 273 ^c	267 ^g	267 - 273 ^c
Visite 6 (Woche 52)	365 ^h	365 ^c	362 - 363 ^d	365 ^c

a: Die Visite erfolgte am Morgen. Die Körpergröße wurde vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bestimmt.
b: Die Visite erfolgte am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
c: Die Visite erfolgte am Morgen.
d: Die Visite erfolgte am Morgen, vier bis fünf Tage nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
e: Die Visite erfolgte am Morgen, 48 bis 72 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
f: Für Studienteilnehmer der PK/PD-Population erfolgte Visite 3 an Tag 85, am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
g: Die Visite erfolgte am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
h: Die Visite erfolgte am Morgen, 164 bis 172 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [5-8]

Falls ein Studienteilnehmer nicht in der Lage war, eine Studienvisite in der dafür vorgesehenen Woche wahrzunehmen, konnten die Visiten innerhalb folgenden Zeitfenstern durchgeführt werden [5, 6]:

- Visite 3 konnte maximal zwei Wochen nach dem geplanten Zeitfenster (d. h. entweder in Woche 14 oder 15 statt in Woche 13) erfolgen.
- Visite 4 konnte maximal eine Woche vor bzw. nach dem geplanten Zeitfenster (d. h. entweder in Woche 25 oder in Woche 27 statt in Woche 26) erfolgen.
- Visite 5 konnte maximal eine Woche vor bzw. nach dem geplanten Zeitfenster (d. h. entweder in Woche 38 oder in Woche 40 statt in Woche 39) erfolgen.
- Visite 6 konnte maximal eine Woche nach dem vorgesehenen Zeitpunkt (d. h. in Woche 53 statt in Woche 52) erfolgen.

Validität

Um eine Verzerrung zwischen den Messungen zu vermeiden, erfolgte die Erhebung der Körpergröße innerhalb der jeweiligen Visiten vorzugsweise durch denselben geschulten und verblindeten Auxologen und zur etwa gleichbleibenden Tageszeit (morgens). Für die Messung wurde ein an der Wand montiertes, kalibriertes Stadiometer anhand spezifischer Instruktionen verwendet [5-8]. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Körpergröße durch drei Messungen bestimmt, deren Ergebnisse innerhalb von 0,5 cm voneinander liegen mussten. Sofern dies nicht der Fall war, musste die gesamte Messprozedur wiederholt werden. Für die statistischen Analysen wurde der Mittelwert der drei Messungen herangezogen.

Bei der Körpergröße handelt es sich um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der jeweiligen Behandlungsgruppe beeinflusst werden kann. Die Validität des Endpunkts ist gewährleistet, da sowohl die Endpunkterheber (Auxologen) als auch die an der Auswertung beteiligten Statistiker hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet waren.

Patientenrelevanz

Antropometrische Parameter können gemäß der Einschätzung des G-BA im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Parameter in der Nutzendimension Morbidität angesehen werden [38].

Eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit, verbunden mit einer deutlich vom familiären Hintergrund abweichenden Körpergröße, ist ein international anerkanntes Charakteristikum einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [22, 23]. Ziel einer Hormonersatztherapie (Therapie mit Somatotropin) bei Patienten mit GHD ist es, eine Normalisierung des Wachstums, der Skelettreife, der pubertären Reifung sowie des Protein- und Fettstoffwechsels zu erreichen.

Bei Kindern und Jugendlichen wird die Wirksamkeit einer Somatotropin-Therapie insbesondere anhand der Steigerung des Wachstums bewertet. Das Wachstum schließt dabei Kriterien wie ein schnelles Aufholwachstum, ein normales Erhaltungswachstum sowie einen angemessenen Zeitpunkt und ein angemessenes Ausmaß der pubertären Reifung sowie das Erreichen einer Erwachsenengröße innerhalb des Normalbereichs ein [24].

Eine Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres wird insbesondere bei präpubertären Kindern als wichtigster Faktor für den Gesamterfolg der Therapie beschrieben [25]. So lassen sich anhand der Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr bei präpubertären Patienten unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Größe, Geschlecht und Alter des Patienten bereits zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum und die zukünftige Körpergröße treffen [25, 26].

Die Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres erhöht zudem deutlich die Motivation der Patienten die kontinuierliche Behandlung mittels s.c. Injektion einzuhalten [31]. Darüber hinaus lässt sich mit Hilfe von Wachstumsparametern wie der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zuverlässig ermitteln, ob die beobachtete Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr geringer als die prognostizierte Steigerung ausfällt und somit gegebenenfalls Korrekturen der Somatropin-Therapie oder weitere medizinische Maßnahmen notwendig sind [25]. So sollten, wenn die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Behandlungsjahr als "unterdurchschnittlich" bewertet wird, die folgenden Kriterien erneut geprüft werden [39]:

- 1) Korrektheit der Diagnose,
- 2) Vorliegen von Komorbiditäten, wie z. B. eine nicht diagnostizierte Grunderkrankung,
- 3) Ausreichende Therapieadhärenz,
- 4) Beeinflussung des klinischen Ansprechens auf die Somatropin-Therapie durch unbestimmte Faktoren, wie z. B. Beeinträchtigung der hGH- und/oder IGF-Sensitivität.

Zusammenfassend ermöglicht der Wachstumsparameter jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum der Patienten und erlaubt es das Therapieansprechen aussagekräftig zu bestimmen, wodurch, wenn nötig, rechtzeitig weitere medizinisch notwendige Entscheidungen getroffen werden können [24, 39, 40]. Die damit einhergehende Reduktion der Symptomatik bzw. die Verhinderung von Folgeschäden ist als patientenrelevant einzuschätzen.

Standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)

Operationalisierung

Die „standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ wurde in den Studien heiGHt und CT-301-CN erhoben. Die Analysen der beiden Studien sowie der Metaanalyse, die im vorliegenden Dossier auf Basis der ITT-Population dargestellt werden, sind in Tabelle 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-9: Auswertungen zur standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)

Auswertung	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) in den Behandlungsarmen über 52 Wochen	X	X	X
Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Baseline über 52 Wochen zwischen den Behandlungsarmen	X	X	X
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die standardisierte Körpergröße wurde mittels SDS berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der Standardabweichungen vom alters- und geschlechtsspezifischen Normwert wider. Ein SDS von Null zeigt, dass die gemessene Körpergröße dem Normwert der Referenzpopulation entspricht. Während ein positiver SDS gleichbedeutend mit einer Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS mit einer Körpergröße unterhalb des Normwerts ist.

Für die Studie heiGHt wurde der SDS der Körpergröße mit Hilfe der Wachstumstabellen des CDC aus dem Jahr 2000 anhand folgender Formel berechnet [41]:

$$SDS \text{ der Körpergröße} = \frac{\left(\frac{Größe^L}{M}\right) - 1}{L * S}$$

M = Median der Körpergröße gemäß der Wachstumstabellen des CDC,

S = generalisierter Variationskoeffizient,

L = Schiefe

Der Median der Körpergröße (M), der generalisierte Variationskoeffizient (S) und die Schiefe (L) wurden den Datensätzen des CDC zu entsprechenden Perzentilen der LMS-Werte entnommen. Zur Bestimmung der individuellen LMS-Werte des Studienteilnehmers erfolgte eine Interpolation auf der Grundlage der nächst niedrigeren und der nächst höheren Alterskategorie [10].

Für die Studie CT-301-CN wurde der SDS der Körpergröße mit Hilfe der Wachstumstabelle für chinesische Kinder und Jugendliche anhand folgender Formel berechnet [7]:

$$SDS \text{ der Körpergröße} = \frac{(Größe - Größe_{Median})}{Größe_{SD}}$$

Sowohl der Median ($Größe_{Median}$) als auch die Standardabweichung ($Größe_{SD}$) der alters- und geschlechtsspezifischen Körpergröße wurde der entsprechenden Wachstumstabelle entnommen. Zur Bestimmung des individuellen Medians und der jeweiligen Standardabweichung erfolgte eine Interpolation auf der Grundlage der nächst niedrigeren und der nächst höheren Alterskategorie [11]. Die Körpergröße der Studienteilnehmer wurde wie für den Endpunkt „jährliche Wachstums-geschwindigkeit“ beschrieben gemessen. Die Auswertung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) erfolgte für jede der Studienvisiten (siehe Tabelle 4-8) als Veränderung im Vergleich zu Baseline (Woche 1) [5-7, 10].

Validität

Die Erhebung der Körpergröße innerhalb der jeweiligen Visiten erfolgte vorzugsweise durch denselben geschulten und verblindeten Auxologen und zur etwa gleichbleibenden Tageszeit (morgens). Für die Messung wurde ein an der Wand montiertes, kalibriertes Stadiometer anhand spezifischer Instruktionen verwendet [5-8]. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Körpergröße durch drei Messungen bestimmt, deren Ergebnisse innerhalb von 0,5 cm voneinander liegen mussten. Sofern dies nicht der Fall war, musste die gesamte Messprozedur wiederholt werden.

Die Berechnung der standardisierten Körpergröße mittels SDS erfolgte anhand regionspezifischer Wachstumstabellen, die umfassende, pädiatrische Anthropometrie-Daten enthalten. Für den Europäischen Raum, sowie die USA und Australien (Studie heiGHt) wurden Wachstumstabellen des CDC herangezogen, die mittels fünf nationaler Gesundheitsuntersuchungen im Zeitraum von 1963 bis 1994 erhobene Daten der US-Population enthalten [41]. Dagegen wurden für die chinesische Studienpopulation der Studie CT-301-CN Daten auf Basis von zwei repräsentativen Querschnittserhebungen innerhalb Chinas aus dem Jahr 2005 herangezogen [7]. Sie ermöglichen somit die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie entsprechende Vergleiche zwischen verschiedenen Altersgruppen. Basierend auf diesen Daten, dient der SDS der standardisierten Körpergröße als wertvoller, objektiver Indikator für die Ermittlung bzw. Abweichung der erreichten Größe und des körperlichen Wachstums eines Kindes.

Bei der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) handelt es sich insgesamt um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der jeweiligen Behandlungsgruppe beeinflusst werden kann. Die Validität des Endpunkts ist gewährleistet, da sowohl die Endpunkterheber (Auxologen) als auch die an der Auswertung beteiligten Statistiker hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet waren.

Patientenrelevanz

Auxologische Daten wie das Ausmaß der Abweichung der Körpergröße vom statistischen Mittelwert sind wichtige Instrumente zur Diagnose des GHD und für die Bewertung eines Behandlungserfolgs [42, 43].

Der Mangel an hGH führt bei Kindern mit GHD in der Regel zu einer verminderten Körpergröße im Vergleich zu gesunden Kindern des gleichen Geschlechts und Alters [44]. Ab einer verringerten Körpergröße von ≥ 2 SD unterhalb der Norm gelten Patienten als kleinwüchsig [28]. Die verminderte Körpergröße führt bei den Kindern nicht nur zu körperlichen Einschränkungen im Alltag, sondern auch zu einer schlechteren Lebensqualität als bei Normalwüchsigen. So werden betroffene Kinder häufig von Erwachsenen und anderen Kindern anders behandelt als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden [29]. Da sie aufgrund ihrer geringen Körpergröße häufig anders behandelt werden als Gleichaltrige, erleben die Patienten Beeinträchtigungen ihres Soziallebens. Darüber hinaus erfahren sie emotionale Belastungen, die beispielsweise durch Sorgen darüber nicht zu wachsen ausgelöst werden [28, 29]. Auch haben Patienten aufgrund ihres sichtbaren Kleinwuchses und den weitreichenden Einschränkungen durch die Erkrankung oft Angst, Opfer von Hänseleien und Mobbing zu werden [29].

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 Leistungsfähigkeit im Sport oder dadurch, aufgrund des Kleinwuchses nicht in der Lage zu sein, Gegenstände zu erreichen bzw. bestimmte Dinge aufgrund der geringen Größe nicht tun zu dürfen (z. B. Achterbahnfahrten oder Basketball mitzuspielen). Insgesamt übt der GHD somit einen deutlichen negativen Effekt auf das emotionale und soziale Wohlbefinden der Patienten und ihrer Familien aus [28, 29].

Zusammenfassend stellt die im Vergleich zur Referenzpopulation verringerte Körpergröße bei Kindern mit Wachstumsstörung aufgrund eines GHD ein zentrales Symptom der Erkrankung dar, das durch die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) adressiert wird. Die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) ist entsprechend als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Dies entspricht der Einschätzung des G-BA im Rahmen eines vorangegangenen Bewertungsverfahrens [45].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu den UE und der Immunogenität dargestellt.

Operationalisierung

In den Studien heiGHt und CT-301-CN war ein UE als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einem Studienteilnehmer auftrat, dem mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments verabreicht wurde, unabhängig davon, ob das UE dabei in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand oder nicht (UE, die unter Behandlung auftraten (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE)). Als UE wurde dabei jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede Krankheit gewertet, das/die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines der Studienmedikamente auftrat. Dabei konnte ein UE bei jeder Anwendung (z. B. in Kombination mit einem anderen Arzneimittel), jedem Verabreichungsweg, jeder Formulierung oder jeder Dosis inklusiver einer Überdosierung auftreten [7, 8].

Sämtliche UE, einschließlich SUE, die vom Prüfarzt beobachtet oder vom Studienteilnehmer gemeldet wurden, wurden dokumentiert. Dabei wurden die UE durch den Prüfarzt gemäß MedDRA (Version 19.0 in der Studie heiGHt bzw. Version 24.1 in der Studie CT-301-CN) nach SOC und PT kodiert [5, 6, 10].

Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmer in die Studie bis einschließlich Woche 52 (Visite 6) oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs. UE, die zu Visite 6 oder zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs noch andauerten, wurden so lange nachverfolgt, bis das Ereignis abgeklungen war oder vom Prüfarzt als stabil angesehen wurde [6, 8]. In der Studie CT-301-CN wurden UE darüber hinaus im Rahmen einer telefonischen Nachbeobachtung erhoben, die drei bis vier Tage nach Visite 6 erfolgte [6]. Innerhalb der Studie heiGHt wurden UE, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, aber vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auftraten als behandlungsbedingte UE dokumentiert, wenn sie in Zusammenhang mit den Maßnahmen der Studie standen. Sofern dies nicht der Fall war wurden sie den medizinischen Vorerkrankungen zugeordnet [8].

Sämtliche UE wurden darüber hinaus nach ihrem Schweregrad klassifiziert. Dafür erfolgte eine Einteilung der UE nach den Schweregraden „mild“, „moderat“, „schwer“ und „schwerwiegend“. In der Studie heiGHt wurde zudem der Schweregrad „lebensbedrohlich“ definiert. Ihre jeweilige Definition ist nachfolgend in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Definition der UE nach Schweregrad

UE nach Schweregrad	heiGHt	CT-301-CN
mildes UE	Das UE ist wahrnehmbar, aber kaum besorgniserregend für den Betroffenen und leicht von ihm zu tolerieren und/oder von keiner oder geringer klinischer Bedeutung. Es kann – muss aber nicht zwingend medizinisch behandelt werden. Von einem Einfluss auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Patienten wird nicht ausgegangen.	Das UE ist leicht zu tolerieren. Es verursacht leichte Beschwerden und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.
moderates UE	Der Betroffene leidet so stark unter den Beschwerden, dass er in seinen Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt ist. Das UE hat einen Einfluss auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Betroffenen und erfordert möglicherweise einen medizinischen Eingriff.	Das UE verursacht erhebliche Beschwerden und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens.

UE nach Schweregrad	heiGHt	CT-301-CN
schweres UE	Der Betroffene ist arbeitsunfähig und nicht in der Lage an vielen oder allen Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. Das UE ist für den Betroffenen äußerst besorgniserregend und/oder stellt ein erhebliches Risiko für dessen Gesundheit oder Wohlbefinden dar. Es ist wahrscheinlich, dass ein medizinischer Eingriff und/oder eine engmaschige Überwachung erforderlich sind.	Das UE verhindert die Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens.
lebensbedrohliches UE	Der Betroffene ist durch das UE unmittelbar vom Tod bedroht.	n. d.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [7, 8]		

Als SUE wurden UE eingestuft, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- führt zum Tod
- ist lebensbedrohlich
- erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität
- führt bei Nachkommen zu einer kongenitalen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler
- stellt eine Gefährdung in Bezug auf die vorher genannten Ereignisse dar oder kann einen medizinischen oder invasiven Eingriff erfordern, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern

Alle UE wurden mit der maximal erlebten Intensität bewertet. Nahm ein bereits erfasstes UE an Schwere oder Häufigkeit zu, wurde es als neues UE erfasst.

Darüber hinaus wurden sämtliche UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. Als UE, die zum Behandlungsabbruch führten, wurden alle UE (einschließlich abnormale Laborparameter) definiert, die ein dauerhaftes Absetzen des Studienmedikaments erforderten.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in den Studien heiGHt und CT-301-CN Reaktionen an der Injektionsstelle (inklusive des Zustands der Injektionsstelle sowie Schmerzen an der Injektionsstelle) definiert [7, 8].

Dabei wurde eine Reaktion an der Injektionsstelle als UE betrachtet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Reaktion an der Injektionsstelle, die zum Zeitpunkt der Studienvisite von moderater bis schwerer Intensität war.
- Reaktion an der Injektionsstelle, die im Zeitraum zwischen zwei Studienvisiten auftrat oder bis zum Zeitpunkt der Studienvisite bestehen blieb und ärztliche Behandlung erforderte.
- Jegliche andere Reaktion an der Injektionsstelle, die laut Urteil des Prüfarztes als ungewöhnlich angesehen wurde (z. B. aufgrund von Intensität und/oder Dauer) und die nicht zu den üblicherweise bei s.c. Injektionen beobachteten Reaktionen gehörte.

Die Erhebung der Reaktionen an der Injektionsstelle erfolgt während der Studienvisiten durch den Prüfarzt sowie zwischen den Visiten durch Aufzeichnungen der Studienteilnehmer im Patiententagebuch. Darüber hinaus wurden zu den Studienvisiten der Zustand der Injektionsstelle sowie Schmerzen an der Injektionsstelle abgefragt. Die geplanten Zeitfenster für die Erhebung der Reaktionen an der Injektionsstelle sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Studienvisiten, zu denen Reaktionen an der Injektionsstelle erhoben wurden

Visite	Zeitraum der Visite (Studientage)			
	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
Baseline Visite 1 (Woche 1)	1 ^a	1 ^a	1 ^a	1 ^a
Visite 2 (Woche 5)	29 ^b	29 - 35 ^a	33 - 34 ^c	29 - 35 ^a
Visite 3 (Woche 13)	87 - 88 ^{d, e}	85 - 91 ^a	87 - 88 ^d	85 - 91 ^a
Visite 4 (Woche 26)	178 - 179 ^d	176 - 182 ^a	180 - 181 ^c	176 - 182 ^a
Visite 5 (Woche 39)	269 - 270 ^d	267 - 273 ^a	267 ^b	267 - 273 ^a
Visite 6 (Woche 52)	365 ^f	365 ^a	362 - 363 ^c	365 ^a

Visite	Zeitraum der Visite (Studenttage)			
	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
a: Die Visite erfolgte am Morgen. b: Die Visite erfolgte am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. c: Die Visite erfolgte am Morgen, vier bis fünf Tage nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. d: Die Visite erfolgte am Morgen, 48 bis 72 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. e: Für Studienteilnehmer der PK/PD-Population erfolgte Visite 3 an Tag 85, am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. f: Die Visite erfolgte am Morgen, 164 bis 172 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5-8]				

Zustand der Injektionsstelle

Der Zustand der Injektionsstelle wurde mittels Injection Site Assessment Scale erhoben. Hierbei werden die Kategorien „Rötungen“, „Blutergüsse“ und „Schwellungen“ durch das Studienpersonal anhand definierter Kriterien bewertet. Die Skala ist in vier Stufen eingeteilt und reicht von keine Symptomatik (0) bis schwere Symptomatik (3) [8].

Schmerzen an der Injektionsstelle

Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mittels der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale bewertet. Hierbei handelt es sich um eine Schmerzskala, die den Schmerz anhand von Gesichtern klassifiziert. Die sechsstufige Skala reicht von einem fröhlichen Gesicht (0; tut etwas weh) bis zu einem weinenden Gesicht (5; tut am meisten weh) [46].

Darstellung der unerwünschten Ereignisse im Dossier

Die Auswertungen, die im vorliegenden Dossier auf Basis für alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population), dargestellt werden, sind nachfolgend in Tabelle 4-12 zusammengefasst.

Tabelle 4-12: Auswertungen der UE

Kategorie Auswertung	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse
Gesamtraten der UE			
jegliche UE	X	X	X
UE (mild)	X	X	X
UE (moderat)	X	X	X
UE (schwer)	X	X	X
SUE	X	X	X
UE, die zum Therapiesabbruch führten	X	X	X

Kategorie Auswertung	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse
UE, die zum Tod führten	X	X	X
Die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT			
jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	X	X	X
schwere UE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	X	X	X
SUE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	X	X	X
UE, die bei mindestens zehn Studienteilnehmern und mindestens 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	X	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv)	X	X	-
UE von besonderem Interesse			
Zustand der Injektionsstelle (Rötungen, Blutergüsse, Schwellungen, Andere)	X	X	X
Schmerzen an der Injektionsstelle (Wang-Baker FACES Pain Rating Scale)	X	X	X
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Validität

Alle UE, die ab der ersten bis zur letzten Verabreichung der Studienmedikation auftraten, wurden vom Prüfarzt erfasst und dokumentiert. Die UE wurden mittels MedDRA (Version 19.0 bzw. 24.1) in SOC und PT kodiert. Darüber hinaus wurden UE nach Schweregrad in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ klassifiziert. Daten zur Sicherheit wurden regelmäßig durch den medizinischen Monitor des Sponsors sowie durch ein unabhängiges Kontrollgremium überprüft.

Die Erfassung der UE und deren Schweregrade in den für die Bewertung relevanten Studien erfolgte gemäß internationalem Standard und ist somit valide.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Patienten, welche sich direkt auf deren Gesundheitszustand auswirkt. Somit sind UE per se als patientenrelevant zu erachten. Auch durch das IQWiG und die Verfo des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant definiert [9, 18].

Immunogenität*Operationalisierung*

Die Auswertungen die im vorliegenden Dossier auf Basis der Safety-Population für den Endpunkt „Immunogenität“ dargestellt werden sind in Tabelle 4-13 zusammengefasst.

Tabelle 4-13: Auswertungen zur Immunogenität

Auswertung	heiGHt	CT-301-CN	Metaanalyse
Inzidenz von Anti-hGH-Antikörpern einschließlich neutralisierender Antikörper in beiden Behandlungsarmen über 52 Wochen	X	n.d.	NA
Inzidenz von unter Behandlung aufgetretenen Anti- mPEG-Antikörpern im Lonapegsomatropin-Arm über 52 Wochen	X	n.d.	NA
Inzidenz von unter Behandlung aufgetretenen Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern im Lonapegsomatropin-Arm über 52 Wochen	X	n.d.	NA
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zur Beurteilung der Immunogenität wurden den Studienteilnehmern der Studie heiGHt zu den Studienvisiten (siehe Tabelle 4-14) Blutproben entnommen.

Dabei wurden die Blutproben aller Studienvisiten der Teilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-hGH-, Anti-Methoxypolyethylenglykol (mPEG)- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht. Die Blutproben der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, wurden ebenfalls zu allen Studienvisiten auf Anti-hGH-Antikörper getestet. Eine Untersuchung auf Anti-mPEG-Antikörper erfolgte für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, hingegen nur zum Screening und zu Visite 1 (Randomisierungsvisite), vor Erhalt der ersten Dosis, um den studienspezifischen Hintergrund vorab vorhandener Anti-mPEG-Antikörper näher zu charakterisieren.

Tabelle 4-14: Studienvisiten, zu denen die Immunogenität der Studienteilnehmer untersucht wurde

Visite	Zeitraum der Visite (Studientage)	
	heiGHt	
	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
Baseline Visite 1 (Woche 1)	1 ^a	1 ^a
Visite 2 (Woche 5)	29 ^b	29 - 35 ^c
Visite 3 (Woche 13)	87 - 88 ^{d, e}	85 - 91 ^c
Visite 4 (Woche 26)	178 - 179 ^d	176 - 182 ^c
Visite 5 (Woche 39)	269 - 270 ^d	267 - 273 ^c
Visite 6 (Woche 52)	365 ^f	365 ^c

a: Die Visite erfolgte am Morgen. Die Blutprobe wurde vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation genommen. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH- und Anti-mPEG-Antikörper untersucht.

b: Die Visite erfolgte am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht.

c: Die Visite erfolgte morgens am Tag nach der Verabreichung der täglichen Dosis der Studienmedikation. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH-Antikörper untersucht.

d: Die Visite erfolgte am Morgen, 48 bis 72 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht.

e: Für Studienteilnehmer der PK/PD-Population erfolgte Visite 3 an Tag 85, am Morgen vor der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht.

f: Die Visite erfolgte am Morgen, 164 bis 172 Stunden nach der Verabreichung der wöchentlichen Dosis der Studienmedikation. Die Blutprobe wurde auf Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [5, 8]

Die Blutproben wurden für die Teilnehmer beider Behandlungsarme jeweils nach den einzelnen Studienvisiten mittels vollständig validierter Methoden in zentralen Speziallabors auf das Vorhandensein von Anti-hGH-Antikörpern untersucht. Für die Untersuchung auf unter Behandlung aufgetretene Anti-mPEG-Antikörper wurden die Blutproben der Teilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms hingegen gesammelt und erst nach Ende des individuellen Behandlungszeitraums getestet, wenn alle Proben des jeweiligen Studienteilnehmers vorlagen. Darüber hinaus erfolgte nach dem Datenbankschluss eine post hoc definierte Analyse der Blutproben der Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper.

Ein Studienteilnehmer, bei dem zu Visite 3 bis 5 nach Verabreichung der Studienmedikation oder zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration (C_{max}) von Lonapegsomatropin Anti-hGH-Antikörper gemessen wurden, konnte zu einem geeigneten Zeitpunkt für eine Wiederholung der Messung einbestellt werden, um den Teilnehmer auf neutralisierende Antikörper zu testen. Dabei waren neutralisierende Antikörper als Anti-hGH-Antikörper definiert, die positiv in einem zellbasierten neutralisierenden Antikörpertest getestet wurden.

Die Inzidenz von Anti-hGH-Antikörpern, Anti-hGH neutralisierenden Antikörpern und von Anti-mPEG-Antikörpern wird im vorliegenden Dossier für jede Visite zusammengefasst. Bei positiven Antikörpertests wurde zwischen zwei Typen von unter Behandlung aufgetretenen ADA unterschieden:

- Unter Behandlung positiv: wenn der Baseline-Wert (Blutprobe vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation) negativ für ADA war und die Probe nach der Behandlung positiv für ADA war.
- Unter Behandlung verstärkt positiv: wenn der Baseline-Wert (Blutprobe vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation) positiv war und die Probe nach der Behandlung einen Titer aufwies, der mindestens viermal höher war als vor der Behandlung.

Darüber hinaus wurde zwischen transienten, unter Behandlung aufgetretenen ADA und persistierenden, unter Behandlung aufgetretenen ADA unterschieden. Als transient wurden ADA definiert, die nur zu einem Erhebungszeitpunkt während der Studie nachgewiesen wurden oder wenn zwischen der ersten und der letzten ADA-positiven Probe weniger als 16 Wochen lagen. Als persistent wurden ADA definiert, wenn zwischen der ersten und der letzten ADA-positiven Probe mehr als 16 Wochen lagen.

Die für die Bewertung der Immunogenität entnommenen Blutproben werden bis zu fünf Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt, um gegebenenfalls eine weitere Charakterisierung auf ADA durch ein spezialisiertes Labor zu ermöglichen.

Validität

Die Blutproben wurden mittels vollständig validierter Methoden in zentralen Speziallabors auf das Vorhandensein von Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern untersucht. Die Untersuchung basierte auf einer quantitativen Methodik.

Da es sich bei der Immunogenität um eine objektive Messgröße handelt, die nicht durch Kenntnis der jeweiligen Behandlungsgruppe beeinflusst werden kann, ist die Erhebung der Immunogenität somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Bei der Immunogenität handelt es sich um durch die Studienmedikation ausgelöste Effekte wie z. B. eine Immunreaktion gegenüber Arzneimitteln, durch die es zur Bildung von ADA kommen kann. Diese gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörper können erhebliche Veränderungen des Nebenwirkungsprofils, der PK oder Wirksamkeit von Wirkstoffen verursachen [47]. Diese Veränderungen reichen von der Herabsetzung der Wirksamkeit, über die Bildung von neutralisierenden Antikörpern, die die Wirkung des Arzneimittels vollständig neutralisieren, bis hin zu allergischen Reaktionen und anaphylaktischen Schocks.

Kinder und Jugendliche, bei denen eine Wachstumsstörung aufgrund einer unzureichenden Sekretion des hGH auftritt, sind nach aktuellem Versorgungsstandard auf eine Behandlung mit einem täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat oder LAGH-Präparat angewiesen. Durch Immunogenität kann es in schweren Fällen zur Bildung neutralisierender Antikörper kommen, wodurch eine weitere Therapie mit Somatotropin- oder LAGH-Präparaten nicht länger möglich ist [34, 35]. Infolgedessen können Therapieziele wie die Normalisierung des Wachstums und der Skelettreife, der pubertären Reifung sowie des Protein- und Fettstoffwechsels nicht erreicht werden und die Patienten leiden nachhaltig unter den physischen Einschränkungen des GHD und einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Dementsprechend stellt die Immunogenität einen wesentlichen Faktor für das Therapieansprechen der GHD-Patienten dar [34, 35]. Der mit einer Immunogenität einhergehende verminderte Therapieerfolg wirkt sich unmittelbar auf die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten aus. Die Immunogenität ist somit als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Analysepopulationen

In Tabelle 4-15 werden nachfolgend die Analysepopulationen der Studien heiGHt und CT-301-CN beschrieben, die für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen herangezogen wurden.

Tabelle 4-15: Definition der Analysepopulationen in den Studien heiGHt und CT-301-CN

Analysepopulation	heiGHt	CT-301-CN
ITT-Population	Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben.	Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben und für die Wirksamkeitsdaten vorlagen ^a .
Safety-Population	Die Safety-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	
PP-Population	Die PP-Population ist definiert als Teilnehmer der ITT-Population, die für den primären Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ zu Woche 52 auswertbar sind. So wurden insbesondere Teilnehmer aus der PP-Population ausgeschlossen, wenn sie: <ul style="list-style-type: none"> • eine Diagnose hatten, die bekanntermaßen das Wachstum beeinflusst (Ausschlusskriterien 4, 5, 6, 10, 12, 13), • die falsche Behandlung erhielten (z. B. in den Lonapegsomatropin-Arm randomisiert wurden, aber irrtümlich tägliches Somatropin erhielten), • mindestens fünf Dosen Lonapegsomatropin oder 35 Dosen tägliches Somatropin in überhöhter Dosis einnahmen oder verpassten, • zu Studienbeginn untersagte Begleitmedikamente eingenommen haben (Ausschlusskriterien 15, 16), • keine Messung der Körpergröße zu Visite 6 (Woche 52) hatten. 	
<p>a: Da für alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, Wirksamkeitsdaten vorlagen, ist die Definition der ITT-Population als gleichwertig zu der Definition innerhalb der Studie heiGHt zu behandeln.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [6-8]</p>		

Statistische Methodik

Wenn nicht anders spezifiziert, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden.

Alle im Dossier dargestellten statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Baseline war definiert als die Erhebung zu Visite 1. Sofern Daten zu Visite 1 fehlten, wurden stattdessen die Daten aus dem Screening als Baseline verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte

Auf Ebene der Einzelstudien werden kontinuierliche Endpunkte im vorliegenden Dossier mittels der folgenden deskriptiven Statistik beschrieben: Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind, Mittelwert (MW) und SD.

Die Veränderung gegenüber Baseline innerhalb eines Behandlungsarms und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu jeder Visite bis einschließlich Woche 52 wurde anhand von Kovarianzanalysen (ANCOVA; Analysis of Covariance) ermittelt. Für jeden verfügbaren Zeitpunkt werden pro Behandlungsarm die Anzahl der Beobachtungen und der Least-Square MW (LS-MW) einschließlich des Standardfehlers (SE) dargestellt. Für die Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu jeder Visite bis einschließlich Woche 52 werden die LS-MW-Differenz (LS-MWD) sowie das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und der zugehörige p-Wert dargestellt.

Die ANCOVA-Modelle werden, wie a priori im SAP definiert, angewendet. Dabei wurden das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren verwendet. Für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde außerdem die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) und für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline als Kovariate verwendet.

Für das ANCOVA-Modell für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurden fehlende Daten imputiert. Die Imputation fehlender Daten erfolgte unter der Annahme einer zufälligen Verteilung der fehlenden Werte. Zur Imputation wurde die Markov Chain Monte Carlo (MCMC)-Methode unter der Annahme multivariater Normalität verwendet. Für die Imputation wurden das Geschlecht, das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert), die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS), sowie alle verfügbaren Werte der Körpergröße nach Baseline als Variable einbezogen. Die Imputation für Visiten nach Baseline erfolgte anhand von 100 simulierten Datensätzen. Für das ANCOVA-Modell für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ wurden keine fehlenden Daten imputiert.

Ergänzend zur Auswertung der Hauptanalysen mittels ANCOVA-Modellen wurden Sensitivitätsanalysen mit einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) verwendet, um die Gesamtdifferenz zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Erhebungszeitraum von 52 Wochen zu schätzen (Abschnitt 4.2.5.4). Das MMRM-Modell schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) als Kovariaten, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, die Interaktion aus Behandlung und Erhebungszeitpunkt und das Geschlecht als festen Faktor sowie den Teilnehmer als zufälligen Effekt ein. Für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde außerdem die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) und für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline als Kovariate verwendet. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Darüber hinaus wurde für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Hedges'g) zusammen mit dem 95 %-KI für jeden Erhebungszeitpunkt analysiert. Für den Endpunkt „Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ erfolgte die Analyse des Hedges'g sowie des 95 %-KI für die Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert für jeden Erhebungszeitpunkt.

Dichotome Endpunkte

Auf Ebene der Einzelstudien werden für die Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Analysepopulation sowie die Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)) mit Ereignis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst.

Das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mitsamt des 95 %-KI werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Hierbei erfolgte eine Adjustierung nach Altersgruppen (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre). Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 addiert wurde. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird zudem der p-Wert dargestellt.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ werden.

⁵ 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.

⁶ 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.

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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin über 52 Wochen aus den Studien heiGHt und CT-301-CN als bestverfügbare Evidenz dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1).

Die Studien heiGHt und CT-301-CN sind methodisch für die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse geeignet, da sie bezüglich des Studiendesigns, der Studienpopulation sowie der erörterten Fragestellung als Schwesterstudien konzipiert wurden. Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Vorgehensweise entspricht dem IQWiG-Methodenpapier in der Version 6.1 [18] in dem ein Modell mit festen Effekten empfohlen wird.

Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde für kontinuierliche Analysen anhand der Methode nach Wald auf Basis des LS-MWD bewertet. Für dichotome Analysen erfolgte die Bewertung der Heterogenität auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Sofern keine Heterogenität zwischen den Studien, beurteilt anhand des p-Wertes und für dichotome Analyse ebenfalls anhand des I^2 , bestand, wurden die Effektmaße aus der Metaanalyse für die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Behandlungseffekts von Lonapegsomatropin berücksichtigt. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert $< 0,05$ und ein $I^2 \geq 75 \%$. Um die Ergebnisse der Analysen auf Studienebene zusammen mit den gepoolten Effektschätzungen auf Basis der LS-MWD bzw. des RR darzustellen, wurden Forest-Plots verwendet. Sofern für die dichotomen Analysen, aufgrund geringer Ereigniszahlen, kein RR bestimmt werden konnte, erfolgte keine Darstellung von Forest-Plots.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Kontinuierliche Endpunkte

Auf Ebene der Metanalyse werden kontinuierliche Endpunkte im vorliegenden Dossier mittels der folgenden deskriptiven Statistik beschrieben: Anteil der Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen (%) und Mittelwert (MW), jeweils inklusive des 95 %-KI.

Für jeden verfügbaren Zeitpunkt werden pro Behandlungsarm der Anteil der Beobachtungen und der LS-MW einschließlich des 95 %-KI dargestellt. Für die Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu jeder Visite bis einschließlich Woche 52 werden die LS-MWD sowie das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Auf Ebene der Metaanalyse werden für die Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte die Anteile der Studienteilnehmer (%) mit Ereignis einschließlich des 95 %-KI dargestellt. Hierbei wurde ein generalisiertes, lineares, gemischtes Modell für die Zusammenfassung zweier Anteile verwendet. Im Fall von Konvergenzproblemen wurde stattdessen die Methode der inversen Varianz verwendet. Trat eine übermäßige Anpassung auf, wurde der gepoolte Anteil sowie das 95 %-KI mit null angegeben.

Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurden das RR, OR und RD mitsamt des 95 %-KI unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor, erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird zudem der p-Wert dargestellt.

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.

Prädefinierte Sensitivitätsanalysen

heiGHt

In der Studie heiGHt waren für den primären Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ die folgenden Sensitivitätsanalysen prädefiniert, um die Robustheit der Ergebnisse aus den primären Analysen zu bewerten [8, 10]:

- Durchführung der primären Analyse für die Per Protocol (PP)-Population
- Verwendung des primären ANCOVA-Modells zur Analyse der beobachteten Fälle (keine Imputation fehlender Daten)

Für die prädefinierten Sensitivitätsanalysen wurden keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen identifiziert, weshalb auf eine Darstellung im Dossier verzichtet wird.

CT-301-CN

In der Studie CT-301-CN waren für den primären Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ die folgenden Sensitivitätsanalysen prädefiniert, um die Robustheit der Ergebnisse aus der primären Analyse zu bewerten [6]:

- Durchführung der primären Analyse für die PP-Population (keine Imputation fehlender Daten)
- Durchführung der primären Analyse für die Completer-Subpopulation der ITT-Population, die diejenigen Studienteilnehmer einschließt, die keine fehlenden Daten zu Woche 52 hatten
- Durchführung der primären Analyse unter Berücksichtigung der Interaktion zwischen Behandlung und Alter (ITT-Population)

- Durchführung der primären Analyse unter Ausschluss von Messergebnissen, die an lokalen Studienstandorten erhoben wurden (ITT-Population)

Für die prädefinierten Sensitivitätsanalysen wurden keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen identifiziert, weshalb auf eine Darstellung im Dossier verzichtet wird.

Post hoc definierte Sensitivitätsanalysen

heiGHt

Für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ sollte der Unterschied zwischen den Behandlung Armen gemäß Protokoll mit Hilfe eines MMRM-Modells berechnet werden.

Die prädefinierte MMRM-Analyse geht von einem konstanten Effekt der Kovariaten (Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline) über alle Studienvisiten hinweg aus. Dadurch könnte der Effekt der Kovariate für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu einigen Studienvisiten über- oder unterschätzt werden.

Um dies zu berücksichtigen, wurde post hoc eine Sensitivitätsanalyse definiert, bei der die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) mittels eines ANCOVA-Modells für jede Studienvisite berechnet wurde. Dadurch wird eine Schätzung des Effekts der Kovariaten für jede Studienvisite ermöglicht.

Aufgrund dessen, dass nicht von einem konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg ausgegangen werden kann, werden die Ergebnisse der ANCOVA im Dossier ausführlich dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Darüber hinaus wurden im Studienbericht sowohl eine MMRM-Analyse als auch eine ANCOVA für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ für die PP-Population durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalysen in der PP-Population wurden keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen identifiziert, weshalb auf eine Darstellung im Dossier verzichtet wird.

CT-301-CN

Für die Studie CT-301-CN wurden post hoc keine Sensitivitätsanalysen definiert.

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 4.3.1.3.2).

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.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 [18], das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ dargestellt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz werden vollständig in Anhang 4-G bis Anhang 4-I dargestellt.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 [18] und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Für dichotome Ereignisse müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sein.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

In den Studienunterlagen der Studien heiGHt und CT-301-CN waren die in Tabelle 4-16 aufgeführten Subgruppen und ihre Ausprägungsmerkmale prädefiniert.

Tabelle 4-16: Prädefinierte Subgruppenanalysen der Studien heiGHt und CT-301-CN

Subgruppe Ausprägung	heiGHt	CT-301-CN
Alter < 6 Jahre ≥ 6 Jahre	X	X
Geschlecht männlich weiblich	X	X
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 1) ≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml	X	X

Subgruppe Ausprägung	heiGHt	CT-301-CN
Ätiologie und Ausmaß des GHD isoliert idiopathisch isoliert organisch (durch abnormes MRT) multipler Hypophysenhormondefekte	X	X ^a
a: Eine der resultierenden Subgruppen umfasst weniger als zehn Studienteilnehmer. Entsprechend erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 8, 10]		

Um Ländereffekte gemäß den Vorgaben des G-BA zu analysieren, wurde für die Studie heiGHt die Subgruppe „Region“ post hoc für die Nutzenbewertung definiert. Zudem wurde für beide Studien eine zusätzliche Subgruppenanalyse für die Subgruppe „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline“ definiert. Bezüglich des für die Diagnose des GHD verwendeten Schwellenwertes im Rahmen eines hGH-Stimulationstests besteht kein internationaler Konsens. In Deutschland ist ein Schwellenwert von ≤ 8 ng/ml für die Diagnose des GHD etabliert [23]. Entsprechend wurde für die post hoc definierte Analyse eine Unterteilung in die Ausprägungsmerkmale ≤ 8 ng/ml und > 8 ng/ml vorgenommen.

Alle Subgruppen, die post hoc für die Nutzenbewertung definiert wurden, sowie ihre Unterteilung anhand der Ausprägungsmerkmale sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppen

Subgruppe Ausprägung	heiGHt	CT-301-CN
Region Nordamerika Europa Rest der Welt	X	n.d. ^a
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 2) ≤ 8 ng/ml > 8 ng/ml	X	X
a: Die Studie CT-301-CN wurde ausschließlich in China durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

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 4-18: 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
CT-301 (heiGHt)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen <u>Datenschnitte:</u> finaler Datenschnitt: 17.01.2019	Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.) Genotropin (0,034 mg Somatropin/kg KG einmal täglich, s.c.)
CT-301EXT (enliGHten)	ja	ja	abgeschlossen ^b	bis zu 4 Jahre <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 30.09.2019	<i>einarmige Open Label Extensionsstudie der Studie heiGHt</i> Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.)
CT-302 (fliGHt)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen <u>Datenschnitte:</u> finaler Datenschnitt: 20.06.2019	<i>einarmige Open Label Studie</i> Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.)
CT-301-CN	nein	nein ^c	abgeschlossen	52 Wochen <u>Datenschnitte:</u> finaler Datenschnitt: 02.04.2022	Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.) Norditropin (0,034 mg Somatropin/kg KG einmal täglich, s.c.)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TCH-303	nein	ja	laufend	52 Wochen (randomisierte Phase) + 52 Wochen (Extensionsphase)	<i>randomisierte Phase</i> <u>behandlungsnaive Patienten</u> Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.) Genotropin (0,034 mg Somatropin/kg KG einmal täglich, s.c.) <u>vorbehandelte Patienten</u> Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.) <i>Extensionsphase</i> Lonapegsomatropin (0,24 mg Somatropin/kg ^a KG einmal wöchentlich, s.c.)
ASND0033 (SkyPASS)	nein	ja	laufend	5 bis 10 Jahre	<i>nicht-interventionelle, Kohortenstudie von Patienten, die im Anschluss an die Markteinführung mit Lonapegsomatropin behandelt wurden</i> Lonapegsomatropin gemäß der klinischen Praxis
ASND0037 (SkybriGHt)	nein	ja	laufend	5 bis 10 Jahre	<i>nicht-interventionelle, beobachtende Kohortenstudie von Patienten, die im Anschluss an die Markteinführung mit Lonapegsomatropin behandelt wurden</i> Lonapegsomatropin gemäß der klinischen Praxis

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.

b: Der CSR zum finalen Datenschnitt liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor.

c: Sponsor der Studie ist Visen Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

Stand der Information: 03.07.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CT-301EXT (enliGHten)	Studientyp ^a
CT-302 (fliGHt)	Studientyp ^a
TCH-303	Studie laufend ^b
ASND0033 (SkyPASS)	Studientyp ^a
ASND0037 (SkybriGHt)	Studientyp ^a
a: Keine RCT. b: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt noch kein CSR für die betreffende Studie vor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

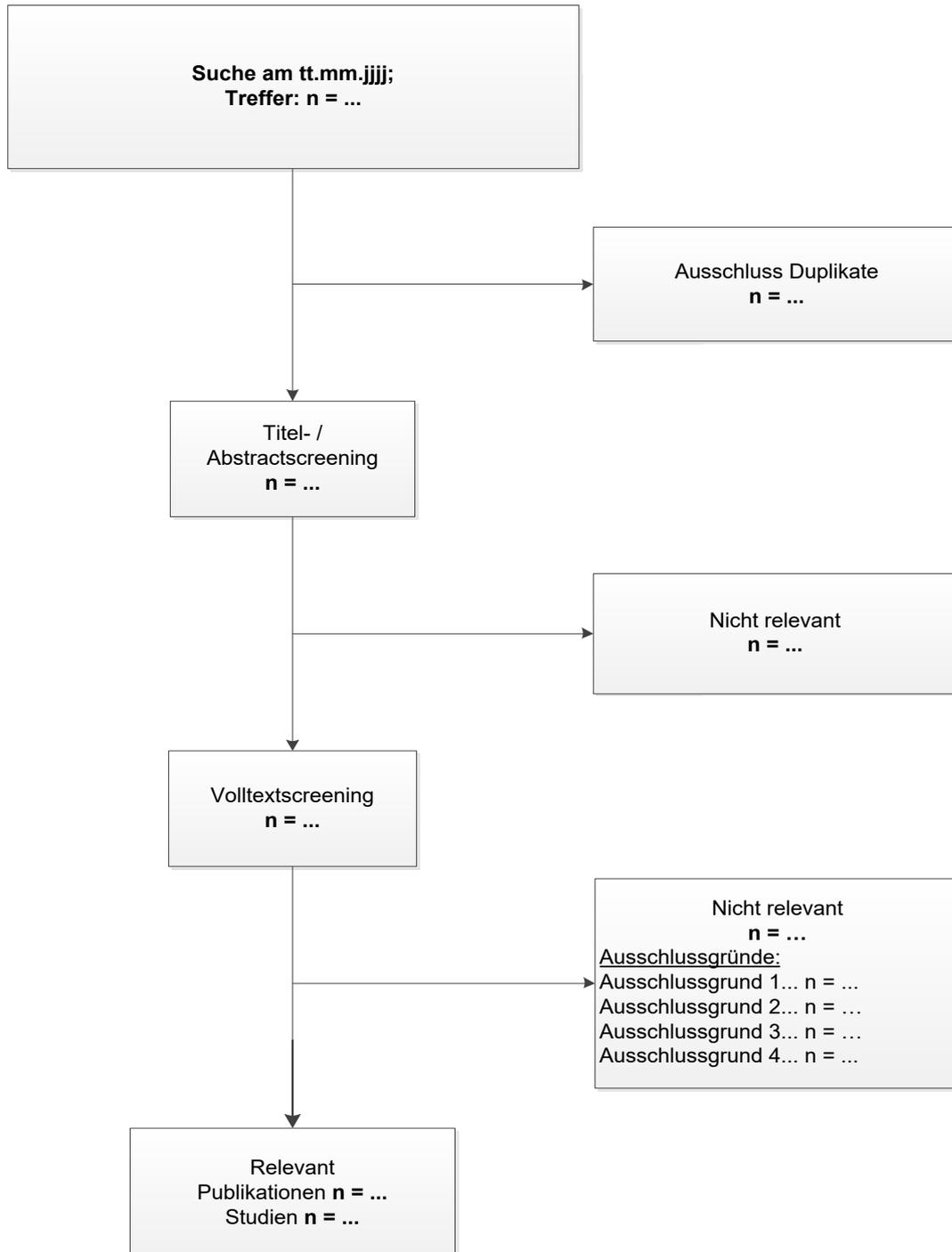


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

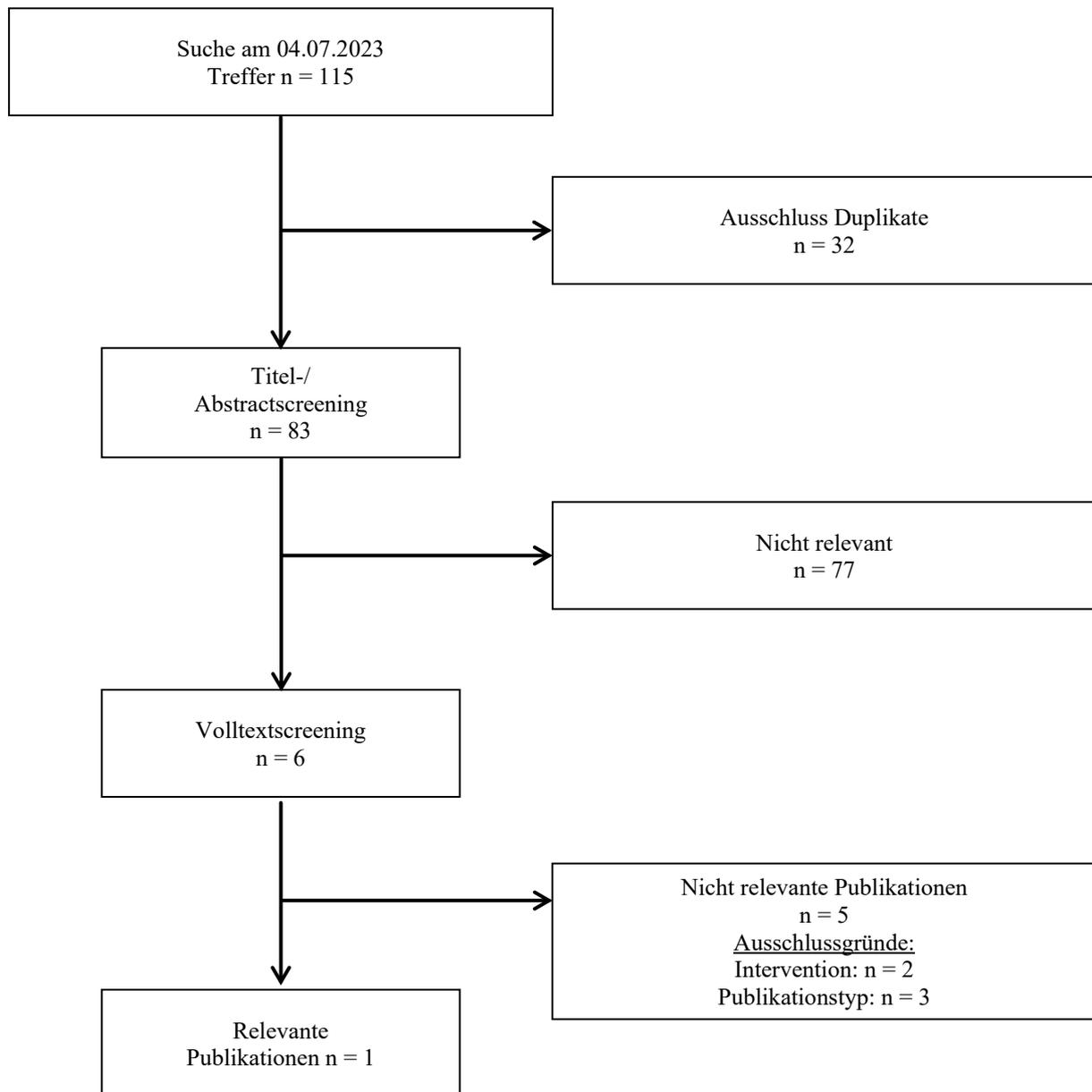


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 04.07.2023 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 115 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 32$) wurden die verbleibenden 83 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden sechs Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurde einer der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikation von Thornton et al. (2021) [17].

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 4-18) 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 4-20: 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)
heiGHt	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT02781727 [12] <u>EU-CTR:</u> 2016-001145-11 [14] <u>WHO:</u> NCT02781727 [13]	ja	ja	abgeschlossen
CT-301-CN	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04326374 [15] <u>WHO:</u> NCT04326374 [16]	ja	nein	abgeschlossen
<p>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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03.07.2023

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 4-18) 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 4-21: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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.

Stand der Information: 04.07.2023

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 4-22: 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						
heiGHt	ja	ja	nein	ja [5]	ja [12-14]	ja [17]
CT-301-CN	nein	nein ^e	nein	ja [6]	ja [15, 16]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie ist Visen Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der 52-wöchigen, randomisierten, aktivkontrollierten, Open Label Phase III-Studien heiGHt und CT-301-CN als bestverfügbare Evidenz. Die Charakterisierung der Studien sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24). In Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-28 wird die Studienpopulation charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der Studien, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden den CSRs [5, 6], den CSPs [7, 8] sowie den SAPs [10, 11] der Studien heiGHt und CT-301-CN entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: 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 Studienteilnehmer)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
heiGHt	Phase III, RCT, Open Label, zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert	präpubertäre Kinder mit einem GHD und einer verringerten Körpergröße im Alter von 3 bis 11 Jahren (Mädchen) bzw. 3 bis 12 Jahren (Jungen)	Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatropin/kg KG, s.c., einmal wöchentlich n = 106 tägliches Somatropin 0,034 mg Somatropin/kg KG Genotropin, s.c., einmal täglich n = 56	Studiendauer: <u>Screening:</u> bis zu 6 Wochen vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> 52 Wochen ^a <u>nach</u> <u>Studienabschluss:</u> optionale Teilnahme an Extensionsstudie ^b Datenschnitt: 17.01.2019	Studienort: 54 Zentren in 14 Ländern (Armenien, Australien, Weißrussland, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Türkei, Ukraine, Vereinigte Staaten) Studienzeitraum: 11/2016 - 01/2019	primärer Endpunkt: • jährliche Wachstums- geschwindigkeit zu Woche 52 sekundäre Endpunkte: • jährliche Wachstums- geschwindigkeit über 52 Wochen • Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen Verträglichkeitsanalysen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CT-301- CN	Phase III, RCT, Open Label, zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert	präpubertäre Kinder mit einem GHD und einer verringerten Körpergröße im Alter von 3 bis 17 Jahren	Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatro-pin/kg KG, s.c., einmal wöchentlich n = 100 tägliches Somatropin 0,034 mg Somatropin/kg KG Norditropin, s.c., einmal täglich n = 53	Studiendauer: <u>Screening:</u> bis zu 6 Wochen vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> 52 Wochen ^a Datenschnitt: 02.04.2022	Studienort: 19 Zentren in China Studienzeitraum: 01/2020 – 04/2022	primärer Endpunkt: • jährliche Wachstums- geschwindigkeit zu Woche 52 sekundäre Endpunkte: • jährliche Wachstums- geschwindigkeit über 52 Wochen • Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen Verträglichkeitsanalysen
<p>a: Die Behandlung sollte innerhalb von 2 Wochen nach der Randomisierung begonnen werden.</p> <p>b: Alle Studienteilnehmer, die die Studie heiGHt erfolgreich abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit an der Extensionsstudie (enliGHten) teilzunehmen. Für Studienteilnehmer, die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, stellte die Visite 6 die Studienabschlussvisite dar. Es erfolgte keine Nachbeobachtung.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [5-8]</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Dosisanpassungen
heiGHt	<p>Lonapegsomatropin wurde wöchentlich in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG verabreicht.</p> <p>Lonapegsomatropin wurde s.c. in die linke und rechte Pobacke, den linken und rechten Oberschenkel sowie in den linken und rechten Bauch injiziert. Die Injektion erfolgte in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden.</p>	<p>Genotropin wurde als tägliches Somatropin-Präparat in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg KG (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/Woche) verabreicht.</p> <p>Tägliches Somatropin wurde s.c. in die linke und rechte Pobacke, den linken und rechten Oberschenkel sowie in den linken und rechten Bauch injiziert. Die Injektion erfolgte durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte.</p> <p>Es wurde empfohlen das tägliche Somatropin in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen zu verabreichen. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden.</p>	<p>Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte während der Studie jederzeit in der Dosis verändert werden.</p> <p>Die initiale Dosierung wurde anhand des Gewichtes bei der ersten Visite bestimmt und anhand der Gewichtszunahme der Studienteilnehmer angepasst. Abgesehen von dieser regulären Dosisanpassung, wurden die folgenden Symptome und Laboranomalien als wichtige Entscheidungsgrundlage für eine Dosisanpassung erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem andauernden IGF-1-Wert $> +2,0$ SD, der klinisch bedenklich war, konnte die Dosis wie folgt gesenkt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lonapegsomatropin: Reduktion auf die nächstniedrigere Dosisstufe ○ tägliches Somatropin: Reduktion um 20 % (zunächst auf 0,19 mg Somatropin/kg/Woche) • Eine Rückkehr zu der ursprünglichen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche aufgrund einer nicht optimalen IGF-1-Antwort musste mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • Glukose-Parameter <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c $> 6,2$ % ○ Nüchtern-Glukosespiegel $> 5,5$ mmol/l (100 mg/dl) ○ 2-Stunden-Postdosis-Glukosespiegel beim oralen Glukosetoleranztest $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) ○ Bei Studienteilnehmern mit einer grenzwertigen Glukoseintoleranz oder einem Diabetes (z. B. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) 98 mg/dl und HbA1c 5,9 %) vor Beginn der hGH-Therapie, war es ggf. angebracht die Hyperglykämie nach Bedarf zu behandeln, ohne dass die Behandlung mit der Studienmedikation initial angepasst wird. Erreichte jedoch ein Studienteilnehmer ohne Anzeichen einer Glukoseintoleranz die oben genannten Glukose-Parameter,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Dosisanpassungen
			<p>sollten diese innerhalb von zwei bis vier Wochen erneut bestimmt werden. Wenn die wiederholten Werte gleich oder schlechter waren, konnte die Lonapegsomatropin-Dosis auf die nächstniedrigere Dosis (ca. 20 %) verringert werden. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhalten haben konnte die Dosis um ca. 20 % reduziert werden. Alternativ konnte eine geeignete antiglykämische Therapie eingeleitet werden. Wenn eine angemessene Nachbeobachtung eine zunehmende Verschlechterung der Glukoseintoleranz ergab, konnten weitere Anpassungen der Somatropin-Dosis in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wenn ein Studienteilnehmer eines der oben aufgeführten Kriterien oder ein schweres GH-bedingtes UE zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie entwickelte (z. B. periphere Ödeme, starke Kopfschmerzen, intrakranielle Hypertonie oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und/oder abnorme Laborwerte), konnte der Prüfarzt oder der medizinische Monitor/Sponsor (und ISC, falls erforderlich) eine Dosisänderung vorschlagen.</p>
CT-301-CN	<p>Lonapegsomatropin wurde wöchentlich in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG verabreicht.</p> <p>Lonapegsomatropin wurde s.c. in die linke und rechte Pobacke, den linken und rechten Oberschenkel sowie in den linken und rechten Bauch injiziert. Die Injektion erfolgte in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden.</p>	<p>Norditropin wurde als tägliches Somatropin-Präparat in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg KG (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/Woche) verabreicht.</p> <p>Tägliches Somatropin wurde s.c. in die linke und rechte Pobacke, den linken und rechten Oberschenkel sowie in den linken und rechten Bauch injiziert. Die Injektion erfolgte durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte. Es wurde empfohlen das tägliche Somatropin in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen zu verabreichen. Um lokale</p>	<p>Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte während der Studie jederzeit in der Dosis verändert werden.</p> <p>Die initiale Dosierung wurde anhand des Gewichtes bei der ersten Visite bestimmt und anhand der Gewichtsbestimmung der Studienteilnehmer innerhalb der Visiten 3, 4 und 5 angepasst. Abgesehen von dieser regulären Dosisanpassung, wurden die folgenden Symptome und Laboranomalien als wichtige Entscheidungsgrundlage für eine Dosisanpassung erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem andauernden IGF-1-Wert $> +2,0$ SD, der klinisch bedenklich war, konnte die Dosis wie folgt gesenkt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lonapegsomatropin: Reduktion auf die nächstniedrigere Dosisstufe

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Dosisanpassungen
		<p>Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ tägliches Somatropin: Reduktion um 20 % (zunächst auf 0,19 mg Somatropin/kg/Woche) Eine Rückkehr zu der ursprünglichen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche aufgrund einer nicht optimalen IGF-1-Antwort musste mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • Glukose-Parameter <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c > 6,2 % ○ Nüchtern-Glukosespiegel > 5,5 mmol/l (100 mg/dl) ○ 2-Stunden-Postdosis-Glukosespiegel beim oralen Glukosetoleranztest ≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl) ○ Bei Studienteilnehmern mit einer grenzwertigen Glukoseintoleranz oder Diabetes (z. B. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) 98 mg/dl und HbA1c 5,9 %) vor Beginn der Therapie des GHD, war es ggf. angebracht die Hyperglykämie nach Bedarf zu behandeln, ohne dass die Behandlung mit der Studienmedikation initial angepasst wird. Erreichte ein Studienteilnehmer ohne Anzeichen einer Glukoseintoleranz die oben genannten Glukose-Parameter (FPG und HbA1c), sollten diese innerhalb von zwei bis vier Wochen erneut bestimmt werden. Wenn die wiederholten Werte gleich oder schlechter waren, konnte die Lonapegsomatropin-Dosis auf die nächstniedrigere Dosis (ca. 20 %) verringert werden. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, konnte die Dosis um ca. 20 % reduziert werden. Alternativ konnte eine geeignete anti-glykämische Therapie eingeleitet werden. Wenn eine angemessene Nachbeobachtung eine zunehmende Verschlechterung der Glukoseintoleranz ergab, konnten weitere Anpassungen der Somatropin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Dosisanpassungen
			Wenn ein Studienteilnehmer eines der oben aufgeführten Kriterien oder ein schweres GH-bedingtes UE zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie entwickelt (z. B. periphere Ödeme, starke Kopfschmerzen, intrakranielle Hypertonie oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und/oder abnorme Laborwerte), konnte der Prüfarzt oder der medizinische Monitor/Sponsor (und ISC, falls erforderlich) eine Dosisänderung vorschlagen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5, 8, 17]			

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Demografische Patientencharakteristika (heiGHt und CT-301-CN)

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapeg- somatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56	Lonapeg- somatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
Alter (in Jahren)				
MW (SD)	8,5 (2,7)	8,5 (2,8)	7,38 (2,90)	7,46 (2,88)
Min; Max	3,3; 13,1	3,2; 12,9	3,02; 13,74	3,08; 13,36
Altersgruppe, n (%)				
< 6 Jahre	25 (23,8)	14 (25,0)	42 (42,0)	22 (41,5)
≥ 6 Jahre	80 (76,2)	42 (75,0)	58 (58,0)	31 (58,5)
Geschlecht, n (%)				
männlich	86 (81,9)	46 (82,1)	87 (87,0)	45 (84,9)
weiblich	19 (18,1)	10 (17,9)	13 (13,0)	8 (15,1)
Ethnizität, n (%)				
asiatisch	1 (1,0)	0 (0,0)	100 (100,0)	53 (100,0)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,9)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
weiß	100 (95,2)	52 (92,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	2 (1,9)	3 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)				
hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (4,8)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	100 (95,2)	54 (96,4)	100 (100,0)	53 (100,0)
Region, n (%)				
Nordamerika	27 (25,7)	15 (26,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	66 (62,9)	31 (55,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittlerer Osten und Nordafrika	6 (5,7)	8 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ozeanien	6 (5,7)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	100 (100,0)	53 (100,0)
Region, n (%)				
US	27 (25,7)	15 (26,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht-US	75 (74,3)	41 (73,2)	100 (100,0)	53 (100,0)

Studie	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapeg-somatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
Region (post hoc), n (%)				
Nordamerika	27 (25,7)	15 (26,8)	n.d.	n.d.
Europa	66 (62,9)	31 (55,4)	n.d.	n.d.
Rest der Welt	12 (11,4)	10 (17,9)	n.d.	n.d.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5, 6, 19, 20, 30, 48]				

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Demografische Patientencharakteristika (Metaanalyse)

Studie	Metaanalyse	
	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Alter (in Jahren)		
MW [95 %-KI]	8,003 [7,623; 8,383]	8,001 [7,468; 8,533]
Altersgruppe, % [95 %-KI]		
< 6 Jahre	32,7 [26,6; 39,4]	33,0 [24,9; 42,4]
≥ 6 Jahre	67,3 [60,6; 73,4]	67,0 [57,6; 75,1]
Geschlecht, % [95 %-KI]		
männlich	84,4 [78,8; 88,7]	83,5 [75,3; 89,3]
weiblich	15,6 [11,3; 21,2]	16,5 [10,7; 24,7]
Ethnizität, % [95 %-KI]		
asiatisch	49,3 [42,5; 56,1]	48,6 [39,4; 57,9]
schwarz oder afroamerikanisch	1,0 [0,2; 3,8]	0,9 [0,1; 6,2]
weiß	50,7 [43,9; 57,5] ^a	47,7 [38,5; 57,1]
andere	1,0 [0,2; 3,8]	2,8 [0,9; 8,2]
Abstammung, % [95 %-KI]		
hispanisch oder lateinamerikanisch	2,4 [1,0; 5,7]	1,8 [0,5; 7,0]
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	97,6 [94,3; 99,0]	98,2 [93,0; 99,5]
Region, % [95 %-KI]		
Nordamerika	13,2 [9,2; 18,5]	13,8 [8,5; 21,6]
Europa	32,2 [26,2; 38,9]	28,4 [20,8; 37,6]
Mittlerer Osten und Nordafrika	2,9 [1,3; 6,4]	7,3 [3,7; 14,0]
Ozeanien	2,9 [1,3; 6,4]	1,8 [0,5; 7,0]
Asien	48,8 [42,0; 55,6]	48,6 [39,4; 57,9]

Studie	Metaanalyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Region, % [95 %-KI]		
US	13,2 [9,2; 18,5]	13,8 [8,5; 21,6]
nicht-US	86,8 [81,5; 90,8]	86,2 [78,4; 91,5]
<p>a: Aufgrund von Konvergenzproblemen erfolgte die Bestimmung anhand der Methode der inversen Varianz. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [21]</p>		

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (heiGHt und CT-301-CN)

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	heiGHt		CT-301-CN	
	Lonapeg- somatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56	Lonapeg- somatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
Körpergröße (in cm)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	112,93 (14,09)	112,15 (15,29)	111,77 (14,06)	111,08 (13,95)
Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline (erste Visite) (in cm/Jahr)				
n	94	54	5	6
MW (SD)	3,93 (2,04)	3,93 (1,66)	6,42 (1,83)	4,89 (2,42)
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	-2,89 (0,85)	-3,00 (0,90)	-2,64 (0,59)	-2,69 (0,63)
Median	-2,69	-2,67	-2,49	-2,48
Körpergewicht (in kg)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	21,01 (6,54)	21,20 (6,67)	19,85 (6,39)	20,05 (6,40)
BMI (in kg/m ²)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	16,06 (1,78)	16,46 (2,17)	15,67 (1,84)	15,88 (1,91)
Min; Max	13,2; 22,2	13,7; 24,7	12,7; 23,3	13,1; 20,4
Standardisierter BMI (berechnet mittels SDS)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	-0,32 (0,95)	-0,14 (1,07)	-0,29 (0,92)	-0,16 (1,07)
Durchschnittliche standardisierte parentale Körpergröße (berechnet mittels SDS) ^a				
n	103	56	100	53
MW (SD)	-0,56 (0,77)	-0,44 (0,79)	-0,81 (0,64)	-0,95 (0,69)
Differenz zur standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) ^b				
n	103	56	100	53
MW (SD)	-2,32 (1,14)	-2,55 (1,27)	-1,83 (0,87)	-1,74 (0,73)
Skelettreife (in Jahren)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	5,84 (2,60)	5,98 (2,68)	4,71 (2,48)	4,96 (2,63)

Studie	heiGHt		CT-301-CN	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Lonapeg- somatotropin N = 105	tägliches Somatotropin N = 56	Lonapeg- somatotropin N = 100	tägliches Somatotropin N = 53
Verzögerung der Skelettreife (in Jahren)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	2,48 (1,30)	2,31 (1,10)	2,57 (0,95)	2,40 (1,15)
Ätiologie und Ausmaß des GHD, n (%)				
isoliert idiopathisch	68 (64,8)	37 (66,1)	83 (83,0)	47 (88,7)
isoliert organisch	19 (18,1)	9 (16,1)	14 (14,0)	5 (9,4)
multiple Hypophysen- hormondefekte	18 (17,1)	10 (17,9)	3 (3,0)	1 (1,9)
Standardisierte IGF-1-Konzentration zu Baseline (Visite 1)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	-2,08 (0,88)	-1,96 (0,98)	-1,65 (0,78)	-1,49 (0,74)
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest (in ng/ml)				
n	105	56	100	53
MW (SD)	5,89 (2,78)	5,48 (2,97)	6,25 (2,59)	6,16 (2,50)
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, n (%)				
≤ 5 ng/ml	37 (35,2)	21 (37,5)	25 (25,0)	13 (24,5)
> 5 ng/ml	68 (64,8)	35 (62,5)	75 (75,0)	40 (75,5)
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, n (%)				
≤ 8 ng/ml	76 (72,4)	41 (73,2)	71 (71,0)	38 (71,7)
> 8 ng/ml	29 (27,6)	15 (26,8)	29 (29,0)	15 (28,3)
<p>a: Die durchschnittliche standardisierte parentale Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde durch das Mittel der mütterlichen und väterlichen standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) bestimmt.</p> <p>b: Die Differenz zur durchschnittlichen standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde durch die Differenz aus der standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) des Studienteilnehmers und der durchschnittlichen standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) der Eltern ermittelt.)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [5, 6, 19, 20, 30, 48]</p>				

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lonapegsomatropin) – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (Metaanalyse)

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Metaanalyse	
	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Körpergröße (in cm)		
MW [95 %-KI]	112,07 [110,143; 113,996]	111,581 [108,841; 114,32]
Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline (erste Visite) (in cm/Jahr)		
MW [95 %-KI]	4,085 [3,685; 4,485]	3,978 [3,546; 4,41]
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)		
MW [95 %-KI]	-2,725 [-2,819; -2,63]	-2,795 [-2,933; -2,657]
Körpergewicht (in kg)		
MW [95 %-KI]	20,431 [19,546; 21,316]	20,617 [19,39; 21,844]
BMI (in kg/m ²)		
MW [95 %-KI]	15,875 [15,628; 16,123]	16,141 [15,76; 16,521]
Standardisierter BMI (berechnet mittels SDS)		
MW [95 %-KI]	-0,305 [-0,433; -0,177]	-0,15 [-0,35; 0,051]
Durchschnittliche standardisierte parentale Körpergröße (berechnet mittels SDS) ^b		
MW [95 %-KI]	-0,703 [-0,8; -0,607]	-0,718 [-0,858; -0,578]
Differenz zur standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) ^c		
MW [95 %-KI]	-1,996 [-2,13; -1,863]	-1,95 [-2,121; -1,778]
Skelettreife (in Jahren)		
MW [95 %-KI]	5,263 [4,916; 5,611]	5,475 [4,977; 5,974]
Verzögerung der Skelettreife (in Jahren)		
MW [95 %-KI]	2,537 [2,388; 2,686]	2,349 [2,138; 2,56]
Ätiologie und Ausmaß des GHD, % [95 %-KI]		
isoliert idiopathisch	73,7 [67,2; 79,2]	77,1 [68,3; 84,0]
isoliert organisch	16,1 [11,7; 21,8]	12,8 [7,8; 20,5]
multiple Hypophysenhormondefekte	10,2 [6,8; 15,2]	10,1 [5,7; 17,3]
Standardisierte IGF-1-Konzentration zu Baseline (Visite 1)		
MW [95 %-KI]	-1,843 [-1,956; -1,73]	-1,667 [-1,823; -1,51]
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest (in ng/ml)		
MW [95 %-KI]	6,079 [5,711; 6,446]	5,869 [5,36; 6,378]
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, % [95 %-KI]		
≤ 5 ng/ml	30,2 [24,3; 36,9]	31,2 [23,2; 40,5]
> 5 ng/ml	69,8 [63,1; 75,7]	68,8 [59,5; 76,8]

Studie	Metaanalyse	
	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe		
Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, % [95 %-KI]		
≤ 8 ng/ml	71,7 [65,2; 77,5]	72,5 [63,4; 80,0]
> 8 ng/ml	28,3 [22,5; 34,8]	27,5 [20,0; 36,6]
<p>a: Die durchschnittliche standardisierte parentale Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde durch das Mittel der mütterlichen und väterlichen standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) bestimmt.</p> <p>b: Die Differenz zur durchschnittlichen standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurde durch die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) des Studienteilnehmers und der durchschnittlichen standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) der Eltern ermittelt.)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>		

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.

Nachfolgend werden die Studien heiGHt und CT-301-CN gemeinsam beschrieben, da es sich um Schwesterstudien mit überwiegend identischem Studiendesign handelt. Unterschiede bezüglich des Studiendesigns werden entsprechend herausgestellt.

Studiendesign

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD. Im Rahmen der Studie durchliefen die Studienteilnehmer eine bis zu 6-wöchige Screening-Phase. Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, konnten in die 52-wöchige Behandlungsperiode aufgenommen werden, die spätestens zwei Wochen nach der Randomisierung begonnen werden sollte.

Nach erfolgreichem Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsperiode hatten die Studienteilnehmer der Studie heiGHt die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsstudie enliGHten teilzunehmen.

Zu Beginn der Studien wurden die Teilnehmer zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:tägliches Somatropin) randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml). Die Zuweisung des Stratums erfolgte auf Grundlage des höchsten hGH-Spiegels beider Stimulationstests.

In der Studie heiGHt wurden präpubertäre Kinder mit einem GHD (isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner Stadium 1, im Alter von drei bis zwölf Jahren (für Jungen) bzw. von drei bis elf Jahren (für Mädchen) eingeschlossen, die behandlungsnaiv gegenüber einer Therapie mit Somatotropin Präparaten und IGF 1 waren. Die Studienteilnehmer mussten einen Kleinwuchs, definiert als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Körpergröße gemäß den 2000 CDC Growth Charts (standardisierte Körpergröße berechnet mittels SDS $\leq -2,0$), aufweisen. Nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor konnten auch Patienten eingeschlossen werden, deren Körpergröße $\geq 1,5$ SD unterhalb der durchschnittlichen parentalen Körpergröße lag [5].

In die Studie CT-301-CN wurden Kinder mit einem GHD (isoliert oder als Teil multipler Hypophysenhormondefekte) im Tanner-Stadium 1, im Alter von 3 bis 17 Jahren eingeschlossen, sofern diese zuvor keine Behandlung mit Somatotropin-Präparaten oder IGF-1 erhalten hatten. Ebenso wie in der Studie heiGHt mussten die Studienteilnehmer eine verringerte Körpergröße, definiert als mindestens 2,0 SD unter der mittleren Größe für das chronologische Alter und das Geschlecht (standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) $\leq -2,0$) aufweisen. Als Referenzwert wurde hierbei die Körpergröße gesunder Kinder auf Basis von Daten einer Erhebung über die körperliche Entwicklung von Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren in neun chinesischen Städten im Jahr 2005 herangezogen [6].

Zudem musste für die Teilnahme an den beiden Studien eine durch zwei verschiedene hGH-Stimulationstests mit einem maximalen hGH-Spiegel von ≤ 10 ng/ml (heiGHt) bzw. < 10 ng/ml (CT-301-CN) bestätigte Diagnose des GHD vorliegen. Die Skelettreife der Studienteilnehmer musste mindestens sechs Monate unter dem chronologischen Alter liegen und zu Baseline musste ein IGF-1-Spiegel von $\geq 1,0$ SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischen mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) vorliegen [5, 6].

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studien heiGHt und CT-301-CN wurde der Unterschied in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 52 analysiert. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen, die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen, die IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration im Serum, die standardisierte IGF-1-Konzentration (berechnet mittels SDS) und die standardisierte IGFBP-3-Konzentration (berechnet mittels SDS) sowie die Normalisierung der standardisierten IGF-1-Konzentration (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen waren als sekundäre Endpunkte definiert. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie PK/PD erhoben [5-8]. Innerhalb der Studie heiGHt wurden zudem die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Woche 52 als sekundärer Endpunkt sowie die Immunogenität anhand der Inzidenz von ADA untersucht [5, 8].

Entsprechend der CSPs erfolgte für die Studien keine Interimsanalyse. Der finale Datenschnitt der Studie heiGHt erfolgte am 17.01.2019 [5, 8] und der finale Datenschnitt der Studie CT-301-CN erfolgte am 02.04.2022 [6].

Studienbehandlung

Die Studienteilnehmer erhielten je nach Behandlungsgruppe einmal wöchentlich Lonapegsomatropin in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG oder einmal täglich Somatropin in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg KG (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/Woche). Die Dosierung wurde anhand des Gewichts bei der ersten Visite bestimmt und anhand der Gewichtszunahme des Studienteilnehmers angepasst. Die Verabreichung erfolgte als s.c. Injektion in die linke oder rechte Pobacke, den linken oder rechten Oberschenkel oder in den linken oder rechten Bauch. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde empfohlen, die sechs Injektionsstellen alternierend zu verwenden. Im Fall von Lonapegsomatropin erfolgten die Injektionen in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte, während die täglichen Somatropin-Präparate in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen verabreicht wurde. Eine Anpassung der Dosierung konnte während der Studie jederzeit vorgenommen werden.

Studienpopulation

heiGHt

In die Studie *heiGHt* wurden insgesamt 162 Studienteilnehmer an 54 Standorten in 14 Ländern (Armenien, Australien, Weißrussland, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Türkei, Ukraine, Vereinigte Staaten) eingeschlossen. 106 Studienteilnehmer wurden in den Lonapegsomatropin-Arm und 56 Teilnehmer wurden in den Vergleichsarm, in dem die Teilnehmer tägliches Somatropin erhielten, randomisiert. Ein Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm nahm seine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor der Verabreichung der ersten Dosis von Lonapegsomatropin zurück. Der Studienteilnehmer erhielt daher keine Intervention mit der Studienmedikation und wurde somit nicht für die ITT-Population berücksichtigt. Nahezu alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, beendeten die Studie (159/161; 98,8 %). Die Gründe für einen Studienabbruch sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Die Studienabbruchraten weisen keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Von diesen 159 Studienteilnehmern gingen anschließend 102 Teilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm und 54 Teilnehmer aus dem Vergleichsarm der Studie *heiGHt* in die Extensionsstudie *enliGHt* über. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E detailliert dargestellt.

Tabelle 4-29: Studienabbrüche (ITT-Population, *heiGHt*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56
Abbruchgründe	n (%)	
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1,0)	0 (0,0)
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (1,8)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5]		

Insgesamt waren die demografischen Patientcharakteristika der Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-25). Die Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie zwischen 3,2 und 13,1 Jahre alt. Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen lag bei 8,5 Jahren und in beiden Gruppen war etwa ein Viertel der Kinder unter 6 Jahren (Lonapegsomatropin: 23,8 %; tägliches Somatropin: 25,0 %). Die Mehrheit der Studienteilnehmer waren Jungen (Lonapegsomatropin: 81,9 %; tägliches Somatropin: 82,1 %). Fast alle Studienteilnehmer waren weiß (92,9 % bis 95,2 %) und wurden in Europa (55,4 % bis 62,9 %) oder Nordamerika (25,7 % bis 26,8 %) rekrutiert.

Zu Studienbeginn zeigten die Studienteilnehmer ein verringertes Wachstum mit einer mittleren Wachstumsgeschwindigkeit von 3,93 cm/Jahr und einer standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von -2,89 im Lonapegsomatropin-Arm und -3,00 im Vergleichsarm (Tabelle 4-27). Die Differenz zur durchschnittlichen standardisierten parental Körpergröße (berechnet mittels SDS) lag bei -2,32 im Lonapegsomatropin-Arm und -2,55 im Vergleichsarm. Beide Behandlungsarme zeigten eine verzögerte Knochenreifung mit einer mittleren Skelettreife von 5,84 bzw. 5,98 Jahren und einer Verzögerung der Knochenalter im Verhältnis zum biologischen Alter um 2,48 bzw. 2,31 Jahren. Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer (64,8 % bzw. 66,1 %) lag eine isoliert, idiopathische Ätiologie des GHD vor. Bei den übrigen Studienteilnehmern war der Ursprung des GHD entweder ein isoliert organischer Grund oder es lagen multiple Hypophysenhormondefekte vor.

CT-301-CN

In die Studie CT-301-CN wurden insgesamt 154 Studienteilnehmer an 19 Standorten in China eingeschlossen. 101 Studienteilnehmer wurden in den Lonapegsomatropin-Arm und 53 Teilnehmer in den Vergleichsarm, in dem die Teilnehmer tägliches Somatropin erhielten, randomisiert. Ein Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm erhielt keine Intervention mit der Studienmedikation und wurde somit nicht für die ITT-Population berücksichtigt. 96,1 % der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, beendeten die Studie. Die Gründe für einen Studienabbruch sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E detailliert dargestellt. Zwischen den Behandlungsarmen bestehen keine relevanten Unterschiede bezüglich der Studienabbruchraten.

Tabelle 4-30: Studienabbrüche (ITT-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbruchgründe	Lonapegsomatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
	n (%)	
UE	2 (2,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Arztes	1 (1,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1,0)	0 (0,0)
andere Gründe	1 (1,0)	1 (1,9)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [6]

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika beider Behandlungsarme waren insgesamt vergleichbar (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-27). Die Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie zwischen 3,0 und 13,7 Jahre alt. Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen lag bei etwa 7,4 Jahren und in beiden Gruppen war etwa die Hälfte der Kinder unter 6 Jahren (Lonapegsomatropin: 42,0 %; tägliches Somatropin: 41,5 %). Jungen stellten die Mehrheit der Studienteilnehmer dar (Lonapegsomatropin: 87,0 %; tägliches Somatropin: 84,9 %).

Zu Studienbeginn zeigten die Studienteilnehmer ein verringertes Wachstum mit einer standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von -2,64 im Lonapegsomatropin-Arm und -2,69 im Vergleichsarm (Tabelle 4-27). Die Differenz zur durchschnittlichen standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) lag bei -1,83 im Lonapegsomatropin-Arm und -1,74 im Vergleichsarm. Beide Behandlungsarme zeigten eine verzögerte Knochenreifung mit einer mittleren Skelettreife von 4,71 bzw. 4,96 Jahren. In den meisten Fällen (83,0 % bzw. 88,7 %) lag eine isoliert, idiopathische Ätiologie des GHD vor.

Metaanalyse

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika beider Behandlungsarme waren insgesamt vergleichbar (Tabelle 4-26 und Tabelle 4-28). Die Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie ca. acht Jahre alt. In beiden Gruppen war etwa ein Drittel der Kinder unter 6 Jahren (Lonapegsomatropin: 32,7 %; tägliches Somatropin: 33,0 %). Jungen stellten die Mehrheit der Studienteilnehmer dar (Lonapegsomatropin: 84,4 %; tägliches Somatropin: 83,5 %).

Zu Studienbeginn zeigten die Studienteilnehmer ein verringertes Wachstum mit einer standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von -2,725 im Lonapegsomatropin-Arm und -2,795 im Vergleichsarm (Tabelle 4-28). Die Differenz zur durchschnittlichen standardisierten parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) betrug -1,996 im Lonapegsomatropin-Arm und -1,95 im Vergleichsarm. Beide Behandlungsarme wiesen eine verzögerte Knochenreifung mit einem mittleren Knochenalter von 5,263 bzw. 5,475 Jahren auf. In den meisten Fällen (73,7 % bzw. 77,1 %) lag eine isolierte, idiopathische Ätiologie des GHD vor. Isoliert, organische Gründe, sowie multiple Hypophysenhormondefekte stellten weitere Ursachen des GHD dar.

Behandlungsdauer, Exposition und Compliance

heiGHt

Der erste Studienteilnehmer wurde am 15.11.2016 in die Studie *heiGHt* aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers erfolgte am 17.01.2019. Die Behandlungsdauer war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar und entsprach der geplanten Behandlungsdauer von 52 Wochen (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, *heiGHt*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56
Behandlungsdauer (in Tagen)		
n	105	56
MW (SD)	366,4 (13,24)	365,8 (3,55)
Median (Min; Max)	365,0 (238; 378)	365,0 (357; 384)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5]		

Die Compliance zur Studienmedikation, berechnet als Gesamtzahl der eingenommenen Dosen, geteilt durch die Gesamtzahl der geplanten Dosen, war in beiden Behandlungsarmen sehr hoch (Lonapegsomatropin: 99,6 %; tägliches Somatropin: 98,6 %). Die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis betrug 293,2 mg Somatropin für Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms und 278,2 mg Somatropin für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, heiGHt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 105	tägliches Somatropin N = 56
Anzahl der geplanten Dosen		
n	105	56
MW (SD)	52,4 (1,89)	365,8 (3,55)
Median (Min; Max)	52,0 (34; 54)	365,0 (357; 384)
Anzahl der tatsächlichen Dosen		
n	105	56
MW (SD)	52,1 (1,98)	360,4 (15,92)
Median (Min; Max)	52,0 (34; 54)	364,0 (253; 370)
Compliance in %		
MW (SD)	99,6 (1,19)	98,6 (4,73)
Min; Max	92,5; 100,0	65,9; 100,0
tatsächliche Gesamtdosis (mg)^a		
n	105	56
MW (SD)	293,2 (89,68)	278,2 (87,30)
Median (Min; Max)	284,6 (162; 549)	280,6 (140; 501)
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5]		

CT-301-CN

Der erste Studienteilnehmer wurde am 13.01.2020 in die Studie CT-301-CN aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers erfolgte am 02.04.2020. Die Behandlungsdauer war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar und entsprach der geplanten Behandlungsdauer von 52 Wochen (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
Behandlungsdauer (in Tagen)		
n	100	53
MW (SD)	359,90 (35,86)	360,00 (45,75)
Median (Min; Max)	364,00 (105; 373)	364,00 (34; 371)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 20]		

Mit 99,2 % im Lonapegsomatropin-Arm und 98,4 % im Vergleichsarm, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten, war die Compliance zur Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen sehr hoch. Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms erhielten innerhalb der Studie eine tatsächliche Gesamtdosis von 266,27 mg Somatropin. Für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten betrug die tatsächliche Gesamtdosis 252,10 mg Somatropin (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-34: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, CT-301-CN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 100	tägliches Somatropin N = 53
Anzahl der geplanten Dosen		
n	100	53
MW (SD)	51,4 (5,12)	360,0 (45,75)
Median (Min; Max)	52,0 (15; 53)	364,0 (34; 371)
Anzahl der tatsächlichen Dosen		
n	100	53
MW (SD)	51,10 (5,57)	355,90 (46,96)
Median (Min; Max)	52,00 (15; 53)	364,00 (24; 371)
Compliance in %		
MW (SD)	99,2 (3,40)	98,4 (4,29)
Min; Max	76,2; 100,0	70,6; 100,0
tatsächliche Gesamtdosis (mg)^a		
n	100	53
MW (SD)	266,27 (88,23)	252,10 (82,63)
Median (Min; Max)	245,96 (59,84; 469,04)	234,20 (12,72; 457,65)
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 20, 48]		

Metaanalyse

Die Behandlungsdauer, die Compliance sowie die Gesamtdosis der Studienmedikation auf Ebene der Metaanalyse sind in Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 dargestellt. Die Behandlungsdauer war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar und entsprach der geplanten Behandlungsdauer von 52 Wochen (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Behandlungsdauer der Studienteilnehmer (Safety-Population, Metaanalyse) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Behandlungsdauer (in Tagen)		
MW [95 %-KI]	365,7 [363,3; 368,0]	365,8 [364,8; 366,7]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [21]		

Die Compliance zur Studienmedikation, berechnet als Gesamtzahl der eingenommenen Dosen, geteilt durch die Gesamtzahl der geplanten Dosen, war in beiden Behandlungsarmen sehr hoch (Lonapegsomatropin: 99,6 %; tägliches Somatropin: 98,5 %). Auf Ebene der Metaanalyse betrug die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis für Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms 279,9 mg Somatropin und 264,8 mg Somatropin für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Exposition und Compliance zur Studienmedikation (Safety-Population, Metaanalyse) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lonapegsomatropin N = 205	tägliches Somatropin N = 109
Anzahl der geplanten Dosen		
MW [95 %-KI]	52,3 [51,9; 52,6]	365,8 [364,8; 366,7]
Anzahl der tatsächlichen Dosen		
MW [95 %-KI]	52,0 [51,6; 52,4]	360 [356,0; 363,9]
Compliance in %		
MW [95 %-KI]	99,6 [99,3; 99,8]	98,5 [97,6; 99,3]
tatsächliche Gesamtdosis (mg)^a		
MW [95 %-KI]	279,9 [267,7; 292,0]	264,8 [248,8; 280,7]
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [21]		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

heiGHt

Die Studie wurde vor allem in Studienzentren in Europa sowie Nordamerika durchgeführt. So stammt die Mehrheit der Studienteilnehmer aus Europa und haben überwiegend eine weiße Ethnizität (Tabelle 4-25). Anhand von Subgruppenanalysen konnten keine regionsbedingten Effektmodifikation identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich zu etwa 82 % um Jungen und zu etwa 18 % um Mädchen. Diese Geschlechtsverteilung ist vergleichbar mit den Beobachtungen aus der KIGS[®] Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von präpubertären Kindern mit GHD analysiert. Die Studienteilnehmer für die KIGS[®] Studie wurden über einen Zeitraum von 25 Jahren (1987 bis 2012) eingeschlossen und stammten aus Europa, den USA und Japan. Hierbei zeigten sich vergleichbare Patientencharakteristika innerhalb der drei Regionen [49]. Ebenso ist der Median der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Beginn der Studie heiGHt mit -2,60 bzw. -2,67 repräsentativ für die europäische Patientenpopulation. Vergleichbare Werte wurden in den drei Studien GeNeSIS (-2,52), KIGS[®] (-2,79 für Jungen und -3,07 für Mädchen) und NordiNet (-2,55) ermittelt [49-51].

Insgesamt erweisen sich die Daten unter Berücksichtigung der allgemeinen Unsicherheiten, die mit der Übertragbarkeit von klinischen Daten einhergehen, als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

CT-301-CN

Bei 85 % bis 87 % der Studienteilnehmer handelte es sich um Jungen und bei 13 % bis 15 % um Mädchen (Tabelle 4-25). Dies entspricht somit der zuvor beschriebenen Geschlechtsverteilung, die innerhalb der KIGS[®] Studie für europäische, US-amerikanische und japanische Kinder mit GHD beobachtet wurde [49]. Der Median der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Beginn der Studie CT-301-CN betrug -2,49 bzw. -2,48. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen mehrerer europäischer Erhebungen innerhalb der Patientenpopulation. Hierbei wurde ein Median der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von -2,25 bis -3,07 bestimmt [49-51]. Zwar wurde die Studie ausschließlich an chinesischen Studienzentren durchgeführt, allerdings liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen vor, die sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation im deutschen Kontext auswirken könnten [1].

Metaanalyse

Die beiden Schwesterstudien heiGHt und CT-301-CN wurden für die vorliegende Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Da eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Patientenpopulation für die jeweiligen Einzelstudien auf Basis der oben beschriebenen Patientencharakteristika als gegeben angenommen wird, gilt dies ebenfalls für die Ergebnisse der Metaanalyse.

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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
heiGHt	ja	ja	nein	unklar	ja	ja	hoch
CT-301-CN	ja	ja	nein	unklar	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5-8, 10-15, 17]							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den 52-wöchigen Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien untersuchten die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin bei Kindern mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und tägliches Somatropin. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

Im Rahmen der Studien führten die Studienteilnehmer oder deren gesetzliche Vertreter die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet. Die Auxologen der einzelnen Studienzentren in der Studie wurden geschult und waren so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet. Um das Verzerrungspotenzial zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet.

Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des Open Label Designs beider Studien als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Verträglichkeit	
	Todesfälle ^a	Jährliche Wachstums- geschwindigkeit	Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)	UE	Immunogenität
heiGHt	ja	ja	ja	ja	ja
CT-301-CN	ja	ja	ja	ja	nein
a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 Mortalität – RCT

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1). In der Studie heiGHt sowie der Studie CT-301-CN traten keine UE auf, die zum Tod führten (Tabelle 4-55).

4.3.1.3.1.2 Morbidität– RCT

4.3.1.3.1.2.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit

Studie	Operationalisierung
heiGHt/ CT-301-CN	<p>Erhebung</p> <p>Zur Bestimmung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit wurde die Körpergröße (in cm) der Studienteilnehmer zu Baseline und zu jeder weiteren Studienvisite erhoben. Für die Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit wurde die Differenz der Körpergröße zur jeweiligen Studienvisite gegenüber Baseline durch die Anzahl der Tage zwischen den Erhebungszeitpunkten dividiert. Durch eine abschließende Multiplikation mit einem Koeffizienten von 365 wurde die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Studienvisite berechnet.</p> <p>Die Körpergröße der Studienteilnehmer wurde während der Visiten vorzugsweise durch denselben geschulten und verblindeten Auxologen und zur etwa gleichbleibenden Tageszeit (morgens) anhand spezifischer Instruktionen erhoben. Hierfür wurde ein an der Wand montiertes und kalibriertes Stadiometer verwendet. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Körpergröße durch drei Messungen bestimmt, deren Ergebnisse innerhalb von 0,5 cm voneinander liegen mussten. Sofern dies nicht der Fall war, musste die gesamte Messprozedur wiederholt werden. Für die statistischen Analysen wurde der Mittelwert der drei Messungen herangezogen.</p> <p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben.

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in den Behandlungsarmen über 52 Wochen Vergleich der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsarmen über 52 Wochen <p>Dargestellte Effektmaße</p> <p><u>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in den Behandlungsarmen über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Vergleich der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsarmen über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu Baseline LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5-8, 10, 11, 19, 20]</p>	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ 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
heiGHt	hoch	unklar	ja	ja	ja	niedrig
CT-301-CN	hoch	unklar	ja	ja	ja	niedrig
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5, 8, 10, 12-17]</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierten, Open Label, aktivkontrollierten Phase III-Studien heiGHt und CT-301-CN wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch eingestuft.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit und Applikationstechnik (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet.

Der Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch demselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Darüber hinaus handelt es sich bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ in beiden Studien insgesamt als niedrig einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 4-41: Anzahl und MW (SD) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ eingegangen sind (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	heiGHt				CT-301-CN			
	Lonapegsomatropin N ^a = 105		tägliches Somatropin N ^a = 56		Lonapegsomatropin N ^a = 100		tägliches Somatropin N ^a = 53	
	n ^b /N (%)	MW (SD)	n ^b /N (%)	MW (SD)	n ^b /N (%)	MW (SD)	n ^b /N (%)	MW (SD)
Baseline	94/105 (89,52)	3,93 (2,042)	54/56 (96,43)	3,93 (1,662)	5/100 (5,00)	6,42 (1,828)	6/53 (11,32)	4,89 (2,423)
Woche 5	105/105 (100,00)	12,75 (9,193)	56/56 (100,00)	12,34 (9,583)	99/100 (99,00)	11,94 (6,138)	52/53 (98,11)	11,18 (5,997)
Woche 13	105/105 (100,00)	12,58 (4,490)	56/56 (100,00)	11,80 (4,578)	100/100 (100,00)	12,03 (3,453)	53/53 (100,00)	10,82 (3,033)
Woche 26	104/105 (99,05)	12,18 (3,218)	56/56 (100,00)	11,02 (3,232)	100/100 (100,00)	11,60 (2,539)	53/53 (100,00)	10,48 (2,544)
Woche 39	104/105 (99,05)	11,43 (2,494)	56/56 (100,00)	10,64 (2,595)	99/100 (99,00)	11,20 (2,115)	53/53 (100,00)	10,11 (2,046)
Woche 52	104/105 (99,05)	10,90 (2,291)	55/56 (98,21)	10,22 (2,373)	98/100 (98,00)	10,67 (1,931)	52/53 (98,11)	9,60 (1,857)

a: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population.
b: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [20, 30, 48]

Die Werte der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, inklusive der 95 %-KI, im Studienverlauf der Studien heiGHt und CT-301-CN sind nachfolgend in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 grafisch dargestellt.

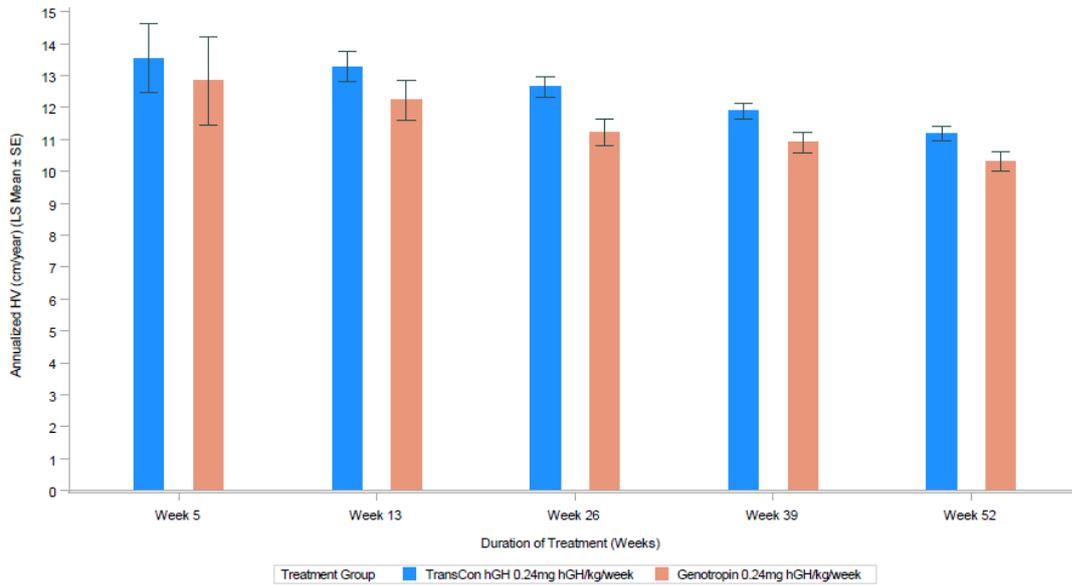


Abbildung 4-3: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Studienverlauf der Studie heiGHt (ITT-Population)

Quelle: [30]

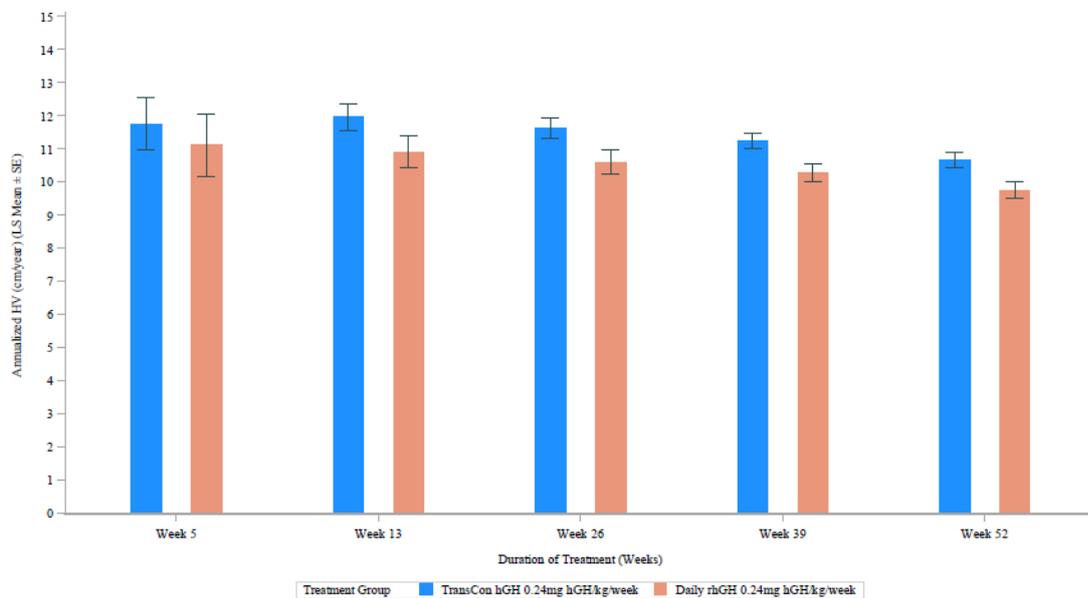


Abbildung 4-4: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Studienverlauf der Studie CT-301-CN (ITT-Population)

Quelle: [20]

In Tabelle 4-41 sind die Anzahl der Studienteilnehmer sowie die MW (SD) der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die 52 Wochen der Studien heiGHt und CT-301-CN aufgeführt. Der Anteil derjenigen Studienteilnehmer, für die ein Messwert vorlag, betrug innerhalb der Studie heiGHt in beiden Behandlungsarmen zu jedem Erhebungszeitpunkt bis Woche 52 über 89 %. Innerhalb der Studien CT-301-CN lag zu Baseline für 5 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm und für 11 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein Wert vor. Für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte lagen auch in der Studie CT-301-CN für mindestens 89 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen Messwerte vor.

In der Studie heiGHt lag der Mittelwert der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei 3,93 cm/Jahr. Nach fünf Wochen konnte in beiden Behandlungsarmen ein starker Anstieg der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit auf 12,75 cm/Jahr (Lonapegsomatropin) bzw. 12,34 cm/Jahr (tägliches Somatropin) beobachtet werden. Dieser starke Anstieg der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit wird als Aufholwachstum (Catch-up Growth, CUG) bezeichnet [52]. Das CUG beschreibt eine temporäre überdurchschnittlich hohe Wachstumsgeschwindigkeit nach vorheriger Wachstumseinschränkung, die erstmals 1963 beschrieben wurde [52, 53]. Anschließend erfolgt eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit, bei der sich die Wachstumsgeschwindigkeit an die normalen Wachstumskurven gleichaltriger Kinder und Jugendlicher annähert [54]. Zu Woche 52 wurde im Lonapegsomatropin-Arm eine mittlere jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von 10,90 cm/Jahr zu beobachtet. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten lag dieser Wert bei 10,22 cm/Jahr.

Innerhalb der Studie CT-301-CN konnte ebenfalls eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet werden. Hierbei lag der Mittelwert der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline im Lonapegsomatropin-Arm bei 6,42 cm/Jahr und im Vergleichsarm bei 4,89 cm/Jahr. Zu Woche 52 war im Lonapegsomatropin-Arm eine mittlere jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von 10,67 cm/Jahr zu beobachten, während diese bei Studienteilnehmern des Vergleichsarms bei 9,60 cm/Jahr lag.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD)	LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
				LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
heiGHt					
Baseline					
Lonapegsomatropin	105/94	3,93 (2,042)	-	-	-
tägliches Somatropin	56/54	3,93 (1,662)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	105/105	12,75 (9,193)	13,54 (1,074)	0,71 [-2,279; 3,696] 0,6402	0,04 [-0,281; 0,368]
tägliches Somatropin	56/56	12,34 (9,583)	12,83 (1,374)		
Woche 13					
Lonapegsomatropin	105/105	12,58 (4,490)	13,28 (0,491)	1,06 [-0,309; 2,423] 0,1286	0,17 [-0,151; 0,499]
tägliches Somatropin	56/56	11,80 (4,578)	12,22 (0,629)		
Woche 26					
Lonapegsomatropin	105/105	12,16 (3,205)	12,65 (0,324)	1,44 [0,540; 2,331] 0,0017	0,36 [0,030; 0,684]
tägliches Somatropin	56/56	11,02 (3,232)	11,21 (0,415)		
Woche 39					
Lonapegsomatropin	105/105	11,42 (2,485)	11,89 (0,255)	0,99 [0,282; 1,690] 0,0061	0,31 [-0,018; 0,634]
tägliches Somatropin	56/56	10,64 (2,595)	10,90 (0,326)		
Woche 52					
Lonapegsomatropin	105/105	10,89 (2,282)	11,17 (0,233)	0,86 [0,216; 1,502] 0,0088	0,28 [-0,042; 0,609]
tägliches Somatropin	56/56	10,24 (2,356)	10,31 (0,298)		

Studie Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD)	LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
				LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
CT-301-CN					
Baseline					
Lonapegsomatropin	5/100	6,42 (1,828)	-	-	-
tägliches Somatropin	6/53	4,89 (2,423)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	99/100	11,94 (6,138)	11,75 (0,797)	0,64 [-1,356; 2,627] 0,5320	0,13 [-0,205; 0,462]
tägliches Somatropin	52/53	11,18 (5,997)	11,11 (0,957)		
Woche 13					
Lonapegsomatropin	100/100	12,03 (3,453)	11,97 (0,406)	1,08 [0,054; 2,098] 0,0391	0,36 [0,027; 0,698]
tägliches Somatropin	53/53	10,82 (3,033)	10,90 (0,487)		
Woche 26					
Lonapegsomatropin	100/100	11,60 (2,539)	11,62 (0,304)	1,03 [0,265; 1,791] 0,0086	0,44 [0,107; 0,781]
tägliches Somatropin	53/53	10,48 (2,544)	10,59 (0,364)		
Woche 39					
Lonapegsomatropin	99/100	11,20 (2,115)	11,24 (0,238)	0,96 [0,369; 1,555] 0,0015	0,51 [0,171; 0,847]
tägliches Somatropin	53/53	10,11 (2,046)	10,28 (0,285)		
Woche 52					
Lonapegsomatropin	98/100	10,67 (1,931)	10,66 (0,218)	0,91 [0,367; 1,455] 0,0010	0,53 [0,191; 0,868]
tägliches Somatropin	52/53	9,60 (1,857)	9,75 (0,261)		

Studie Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD)	LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
				LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Hierbei erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels multipler Imputation. Für jeden imputierten Datensatz wurde ein ANCOVA-Modell der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu jeder Visite erstellt. Für die ANCOVA-Modelle wurde das Alter zu Baseline und der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren verwendet. Außerdem wurde die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) als Kovariate verwendet. Die in der Tabelle angegebenen LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

heiGHt

In der Studie heiGHt konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 52 im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm eine Zunahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gezeigt werden (LS-MW (SE): 11,17 (0,233)). Für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, war ebenfalls eine Zunahme zu beobachten (LS-MW (SE): 10,31 (0,298)). Ab Woche 26 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin vor (LS-MWD [95 %-KI]: 1,44 [0,540; 2,331]; p = 0,0017). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu Woche 52 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,86 [0,216; 1,502]; p = 0,0088).

CT-301-CN

Innerhalb der 52-wöchigen Studie CT-301-CN konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 52 in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gezeigt werden (Lonapegsomatropin: LS-MW (SE): 10,66 (0,218) und tägliches Somatropin LS-MW (SE): 9,75 (0,261)). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin lag bereits ab Woche 13 vor (LS-MWD [95 %-KI]: 1,08 [0,054; 2,098]; p = 0,0391). Zu Woche 52 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,91 [0,367; 1,455]; p = 0,0010).

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden im nächsten Abschnitt mittels Forest Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

Tabelle 4-43: MW (95 %-KI) der „jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit“ zu den verschiedenen Messzeitpunkten (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Metaanalyse ^a	
	Lonapegsomatropin N ^b = 205	tägliches Somatropin N ^b = 109
	MW [95 %-KI]	
Baseline	4,085 [3,685; 4,485]	3,978 [3,546; 4,41]
Woche 5	12,2 [11,204; 13,196]	11,524 [10,157; 12,891]
Woche 13	12,246 [11,715; 12,776]	11,13 [10,456; 11,805]
Woche 26	11,828 [11,44; 12,216]	10,7 [10,169; 11,231]
Woche 39	11,299 [10,985; 11,613]	10,32 [9,892; 10,748]
Woche 52	10,769 [10,48; 11,058]	9,844 [9,451; 10,237]

a: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik.
b: Anzahl der Studienteilnehmer in der gepoolten ITT-Population.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [21]

Auf Ebene der Metaanalyse wurde zu Baseline eine jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von 4,085 cm/Jahr im Lonapegsomatropin-Arm und von 3,978 cm/Jahr für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, beobachtet. Ebenso wie auf Einzelstudienenebene zeigte sich unter beiden Therapien ein CUG sowie eine anschließende Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit [52-54]. Zu Woche 52 war im Lonapegsomatropin-Arm eine mittlere jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von 10,769 cm/Jahr zu beobachten. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, betrug die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit 9,844 cm/Jahr.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche Behandlung	Metaanalyse ^a			
	MW [95 %-KI]	LS-MW [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MWD [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline				
Lonapegsomatropin	4,085 [3,685; 4,485]	-	-	-
tägliches Somatropin	3,978 [3,546; 4,41]	-	-	-
Woche 5 Heterogenitätstest ^b p = 0,970				
Lonapegsomatropin	12,2 [11,204; 13,196]	12,366 [-0,286; 25,017]	0,662 [-0,996; 2,319]	0,084 [-0,149; 0,316]
tägliches Somatropin	11,524 [10,157; 12,891]	11,651 [0,347; 22,956]		
Woche 13 Heterogenitätstest ^b p = 0,982				
Lonapegsomatropin	12,246 [11,715; 12,776]	12,487 [6,294; 18,679]	1,073 [0,255; 1,891]	0,262 [0,029; 0,495]
tägliches Somatropin	11,13 [10,456; 11,805]	11,378 [5,827; 16,928]		
Woche 26 Heterogenitätstest ^b p = 0,495				
Lonapegsomatropin	11,828 [11,44; 12,216]	12,09 [7,695; 16,484]	1,202 [0,622; 1,783]	0,399 [0,164; 0,633]
tägliches Somatropin	10,7 [10,169; 11,231]	10,851 [6,9; 14,802]		
Woche 39 Heterogenitätstest ^b p = 0,949				
Lonapegsomatropin	11,299 [10,985; 11,613]	11,535 [8,086; 14,983]	0,972 [0,519; 1,426]	0,406 [0,172; 0,641]
tägliches Somatropin	10,32 [9,892; 10,748]	10,54 [7,442; 13,638]		
Woche 52 Heterogenitätstest ^b p = 0,907				
Lonapegsomatropin	10,769 [10,480; 11,058]	10,892 [7,737; 14,047]	0,889 [0,474; 1,304]	0,4 [0,165; 0,635]
tägliches Somatropin	9,844 [9,451; 10,237]	9,986 [7,151; 12,82]		

Woche Behandlung	Metaanalyse ^a			
	MW [95 %-KI]	LS-MW [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MWD [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]
a: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. b: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde anhand der Methode nach Wald auf Basis des LS MWD bewertet. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19-21]				

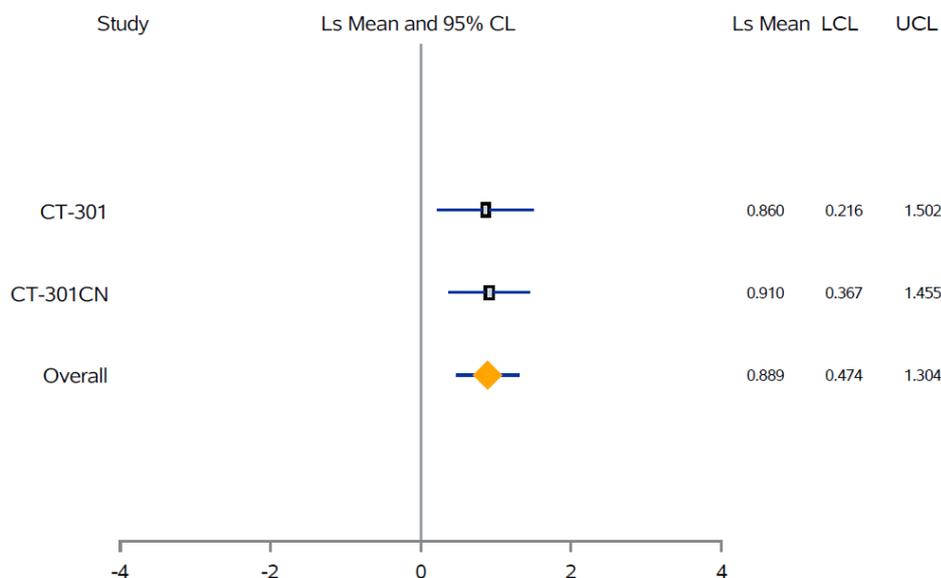


Abbildung 4-5: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (ITT-Population)
 Quelle: [21]

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ zu Woche 52 keine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestanden ($p = 0,907$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist somit gerechtfertigt. Ebenso wie innerhalb der Einzelstudien kann in der Metaanalyse zu Woche 52 eine Überlegenheit von Lonapeg-somatropin gegenüber einer Therapie mit täglichem Somatropin beobachtet werden (LS-MWD [95 %-KI]: 0,889 [0,474; 1,304]).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Sensitivitätsanalyse zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit mittels MMRM-Modell

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ über 52 Wochen mittels MMRM-Modell dargestellt. Für die Studie CT-301-CN wurde keine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels MMRM-Modell definiert [6, 7, 11]. Entsprechend erfolgte ebenfalls keine Auswertung auf Ebene der Metaanalyse.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ mittels MMRM-Modell (ITT-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche Behandlung	heiGHt				
	n ^a /N ^b	MW(SD)	LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
				LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline					
Lonapegsomatropin	94/105	3,93 (2,042)	-	-	-
tägliches Somatropin	54/56	3,93 (1,662)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	105/105	12,75 (9,193)	13,02 (0,898)	0,58 [-2,403; 3,555] 0,7031	0,04 [-0,281; 0,368]
tägliches Somatropin	56/56	12,34 (9,583)	12,44 (1,225)		
Woche 13					
Lonapegsomatropin	105/105	12,58 (4,490)	12,85 (0,429)	0,95 [-0,423; 2,331] 0,1730	0,17 [-0,151; 0,499]
tägliches Somatropin	56/56	11,80 (4,578)	11,90 (0,577)		
Woche 26					
Lonapegsomatropin	104/105	12,18 (3,218)	12,43 (0,301)	1,32 [0,397; 2,241] 0,0053	0,36 [0,030; 0,684]
tägliches Somatropin	56/56	11,02 (3,232)	11,11 (0,398)		
Woche 39					
Lonapegsomatropin	104/105	11,43 (2,494)	11,69 (0,245)	0,95 [0,233; 1,662] 0,0097	0,31 [-0,018; 0,634]
tägliches Somatropin	56/56	10,64 (2,595)	10,74 (0,319)		

Woche Behandlung	heiGHt				
	n ^a /N ^b	MW(SD)	LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
				LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 52					
Lonapegsomatropin	104/105	10,90 (2,291)	11,16 (0,229)	0,83 [0,182; 1,483] 0,0125	0,28 [-0,042; 0,609]
tägliches Somatropin	55/56	10,22 (2,373)	10,33 (0,295)		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MW-Differenz wurden mit einem MMRM-Modell ermittelt, welches das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Stimulus zu Baseline (log transformiert) sowie die Differenz zwischen der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (berechnet mittels SDS) als Kovariante enthält. Die Behandlung, der Erhebungszeitpunkt, die Interaktion aus Behandlung und Erhebungszeitpunkt und das Geschlecht wurden als feste Faktoren einbezogen, während die Teilnehmer als zufälliger Effekt berücksichtigt wurden. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19]</p>					

In der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 52 im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm eine Zunahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gezeigt werden (LS-MW (SE): 11,16 (0,229)). Für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, war ebenfalls eine Zunahme zu beobachten (LS-MW (SE): 10,33 (0,295)). Ab Woche 26 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin vor (LS-MWD [95 %-KI]: 1,32 [0,397; 2,241]; p = 0,0053). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu Woche 52 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,83 [0,182; 1,483]; p = 0,0125).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)

Studie	Operationalisierung
heiGHt	<p>Erhebung</p> <p>Die standardisierte Körpergröße wurde mittels SDS berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der SD vom alters- und geschlechtsspezifischen Normwert wider. Ein SDS von Null zeigt, dass die gemessene Körpergröße dem Normwert der Referenzpopulation entspricht. Während ein positiver SDS gleichbedeutend mit einer Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS mit einer Körpergröße unterhalb des Normwerts ist.</p> <p>Der SDS der Körpergröße wurde für die Studienteilnehmer mit Hilfe der Wachstumstabellen des CDC aus dem Jahr 2000 anhand folgender Formel berechnet:</p> $\text{SDS der Körpergröße} = \frac{\left(\frac{\text{Größe}^L}{M}\right) - 1}{L \cdot S}$ <p>M = Median der Körpergröße gemäß der Wachstumstabellen des CDC S = generalisierter Variationskoeffizient L = Schiefe</p> <p>Die Körpergröße der Studienteilnehmer wurde wie für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ beschrieben gemessen.</p> <p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) in den Behandlungsarmen über 52 Wochen Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Baseline über 52 Wochen zwischen den Behandlungsarmen <p>Dargestellte Effektmaße</p> <p><u>Standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) in den Behandlungsarmen über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Baseline zu Woche 52 zwischen den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu Baseline

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
CT-301-CN	<p>Erhebung</p> <p>Die standardisierte Körpergröße wurde mittels SDS berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der SD vom alters- und geschlechtsspezifischen Normwert wider. Ein SDS von Null zeigt, dass die gemessene Körpergröße dem Normwert der Referenzpopulation entspricht. Während ein positiver SDS gleichbedeutend mit einer Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS mit einer Körpergröße unterhalb des Normwerts ist.</p> <p>Der SDS der Körpergröße wurde für die Studienteilnehmer mit Hilfe der Wachstumstabelle für chinesische Kinder und Jugendliche anhand folgender Formel berechnet:</p> $\text{SDS der Körpergröße} = \frac{(\text{Größe} - \text{Größe}_{\text{Median}})}{\text{Größe}_{\text{SD}}}$ <p>Sowohl der Median ($\text{Größe}_{\text{Median}}$) als auch die Standardabweichung (Größe_{SD}) der alters- und geschlechtsspezifischen Körpergröße wurde der entsprechenden Wachstumstabelle entnommen. Zur Bestimmung des individuellen Medians und der jeweiligen SD erfolgte eine Interpolation auf der Grundlage der nächst niedrigeren und der nächst höheren Alterskategorie.</p> <p>Die Körpergröße der Studienteilnehmer wurde wie für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ beschrieben gemessen.</p> <p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. • Die ITT-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) in den Behandlungsarmen über 52 Wochen • Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Baseline über 52 Wochen zwischen den Behandlungsarmen <p>Dargestellte Effektmaße</p> <p><u>Standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) in den Behandlungsarmen über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) von Baseline zu Woche 52 zwischen den Behandlungsarmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu Baseline • LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ 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
heiGHt	hoch	unklar	ja	ja	nein	niedrig
CT-301-CN	hoch	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5-8, 10-17]						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierten, Open Label, aktivkontrollierten Phase III-Studien heiGHt und CT-301-CN wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch eingestuft.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüferärzte als nicht adäquat erachtet.

Der Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch denselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Für die Studie heiGHt wurde ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse post hoc eine Sensitivitätsanalyse mittels ANCOVA-Modells durchgeführt, da die prädefinierte MMRM-Analyse einen konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg voraussetzt. Da im Studienverlauf nicht von einem konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg ausgegangen werden kann, werden ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse die Ergebnisse der post hoc geplanten ANCOVA im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Entscheidung zur Darstellung der ANCOVA auf Grundlage statistischer Kriterien basiert und es sich darüber hinaus bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße handelt, die nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann, wurde hierdurch das Verzerrungspotential nicht beeinflusst. Für die Studie CT-301-CN war lediglich eine Auswertung mittels ANCOVA prädefiniert.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ für beide Studien als niedrig einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Anzahl und MW (SD) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ eingegangen sind (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	heiGHt				CT-301-CN			
	Lonapegsomatropin N ^a = 105		tägliches Somatropin N ^a = 56		Lonapegsomatropin N ^a = 100		tägliches Somatropin N ^a = 53	
	n ^b /N (%)	MW (SD) ^c	n ^b /N (%)	MW (SD) ^c	n ^b /N (%)	MW (SD) ^c	n ^b /N (%)	MW (SD) ^c
Baseline	105/105 (100,00)	-2,89 (0,847)	56/56 (100,00)	-3,00 (0,903)	100/100 (100,00)	-2,64 (0,591)	53/53 (100,00)	-2,69 (0,629)
Woche 5	105/105 (100,00)	-2,77 (0,806)	56/56 (100,00)	-2,89 (0,912)	99/100 (99,00)	-2,53 (0,602)	52/53 (98,11)	-2,59 (0,656)
Woche 13	105/105 (100,00)	-2,55 (0,765)	56/56 (100,00)	-2,69 (0,894)	100/100 (100,00)	-2,31 (0,630)	53/53 (100,00)	-2,42 (0,668)
Woche 26	104/105 (99,05)	-2,27 (0,722)	56/56 (100,00)	-2,46 (0,839)	100/100 (100,00)	-2,04 (0,657)	53/53 (100,00)	-2,21 (0,713)
Woche 39	104/105 (99,05)	-2,06 (0,727)	56/56 (100,00)	-2,25 (0,843)	99/100 (99,00)	-1,83 (0,670)	53/53 (100,00)	-2,03 (0,708)
Woche 52	104/105 (99,05)	-1,87 (0,710)	55/56 (98,21)	-2,05 (0,810)	98/100 (98,00)	-1,65 (0,693)	52/53 (98,11)	-1,90 (0,732)

a: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population.
b: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Die angegebenen Werte entsprechend der beobachteten standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [20, 30, 48]

Die Werte zur Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Vergleich zur Baseline, inklusive der 95 %-KI, im Studienverlauf der Studien heiGHt und CT-301-CN sind nachfolgend in Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 grafisch dargestellt.

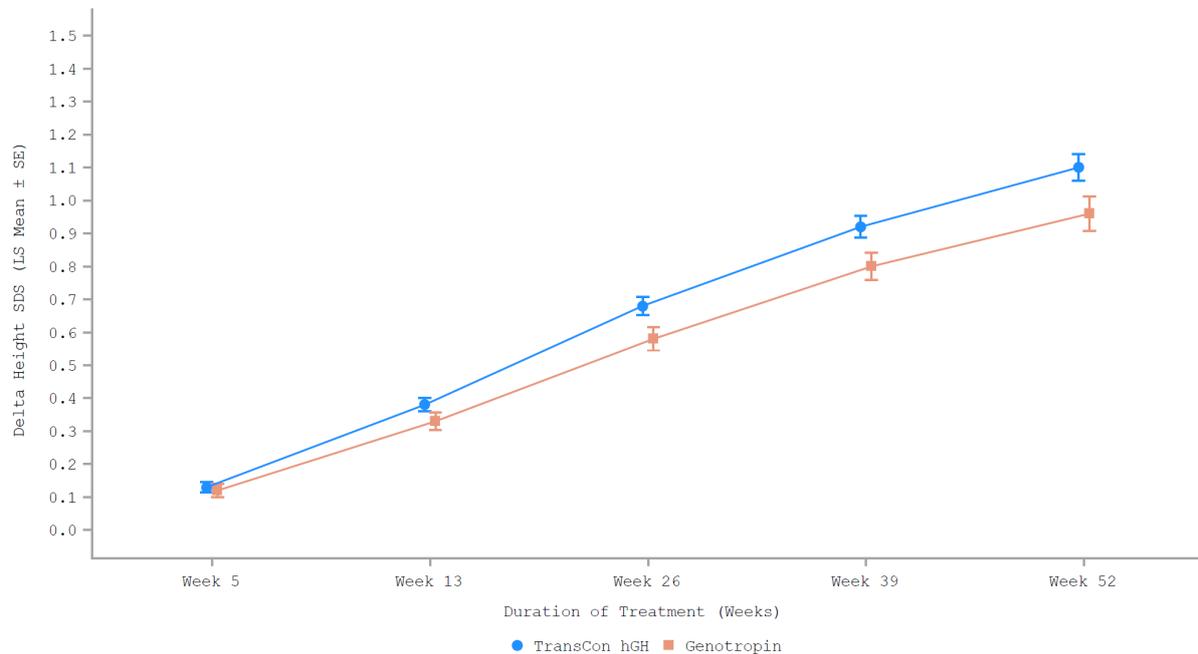


Abbildung 4-6: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Vergleich zur Baseline (95 %-KI) im Studienverlauf der Studie heiGHt (ITT-Population)

Quelle: [19]

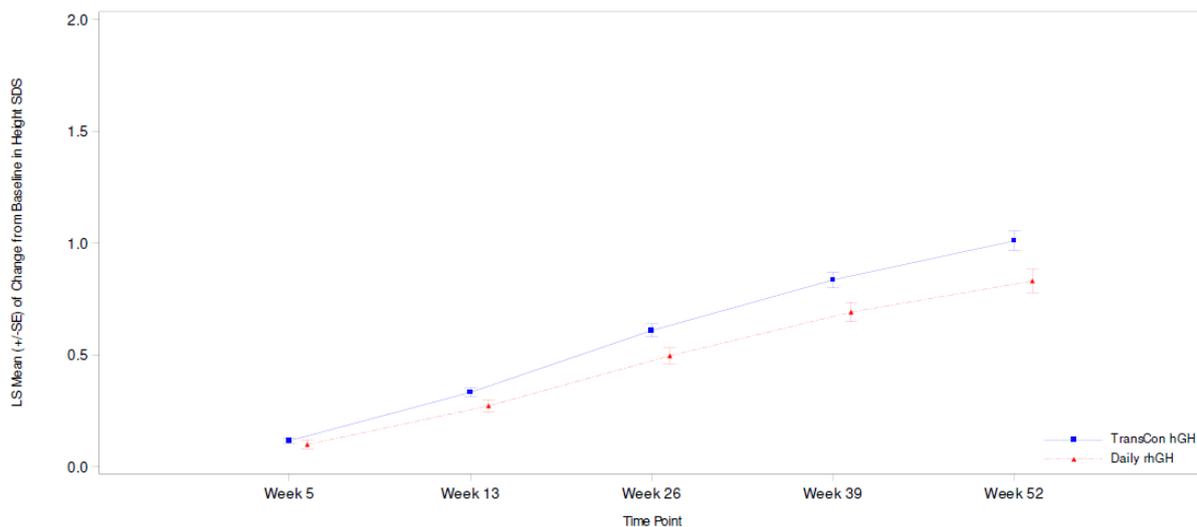


Abbildung 4-7: Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Vergleich zur Baseline (95 %-KI) im Studienverlauf der Studie CT-301-CN (ITT-Population)

Quelle: [55]

In Tabelle 4-48 sind die Anzahl der Studienteilnehmer sowie die MW (SD) der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) über die 52 Wochen der Studien heiGHt und CT-301-CN aufgeführt. Der Anteil der auswertbaren Studienteilnehmer lag sowohl im Lonapegsomatropin- als auch im Vergleichsarm (tägliches Somatropin) zu jedem Erhebungszeitpunkt bis Woche 52 bei mindestens 98 %.

In der Studie heiGHt betrug die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) im Lonapegsomatropin-Arm zu Baseline -2,89 SDS. Im Verlauf der Studie näherte sich dieser Wert an den alters- und geschlechtsspezifischen Normwert an und betrug zu Woche 52 -1,87 SDS. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, konnte ebenfalls eine Annäherung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) an den Normwert beobachtet werden, wobei der Mittelwert zu Baseline bei -3,00 SDS und zu Woche 52 bei -2,05 SDS lag.

Innerhalb der Studie CT-301-CN konnte ebenfalls in beiden Behandlungsarmen eine Annäherung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) an den alters- und geschlechtsspezifischen Normwert beobachtet werden. Im Lonapegsomatropin-Arm verbesserte sich die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) von -2,64 SDS zu Baseline auf -1,65 SDS zu Woche 52. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, betrug die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline -2,69 SDS und zu Woche 52 -1,90 SDS.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD) ^c	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MW ^d (SE)	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
heiGHt					
Baseline					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,89 (0,847)	-	-	-
tägliches Somatropin	56/56	-3,00 (0,903)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,77 (0,806)	0,13 (0,016)	0,01 [-0,038; 0,050] 0,7795	0,01 [-0,310; 0,339]
tägliches Somatropin	56/56	-2,89 (0,912)	0,12 (0,020)		

Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD) ^c	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MW ^d (SE)	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 13					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,55 (0,765)	0,38 (0,020)	0,05 [-0,010; 0,102] 0,1078	0,16 [-0,161; 0,489]
tägliches Somatropin	56/56	-2,69 (0,894)	0,33 (0,026)		
Woche 26					
Lonapegsomatropin	104/105	-2,27 (0,722)	0,68 (0,028)	0,11 [0,027; 0,183] 0,0085	0,26 [-0,065; 0,587]
tägliches Somatropin	56/56	-2,46 (0,839)	0,58 (0,035)		
Woche 39					
Lonapegsomatropin	104/105	-2,06 (0,727)	0,92 (0,033)	0,12 [0,025; 0,208] 0,0130	0,23 [-0,092; 0,560]
tägliches Somatropin	56/56	-2,25 (0,843)	0,80 (0,042)		
Woche 52					
Lonapegsomatropin	104/105	-1,87 (0,710)	1,10 (0,041)	0,14 [0,028; 0,257] 0,0149	0,24 [-0,089; 0,566]
tägliches Somatropin	55/56	-2,05 (0,810)	0,96 (0,052)		
CT-301-CN					
Baseline					
Lonapegsomatropin	100/100	-2,64 (0,591)	-	-	-
tägliches Somatropin	53/53	-2,69 (0,629)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	99/100	-2,53 (0,602)	0,12 (0,014)	0,02 [-0,020; 0,053] 0,3734	0,17 [-0,167; 0,505]
tägliches Somatropin	52/53	-2,59 (0,656)	0,10 (0,017)		
Woche 13					
Lonapegsomatropin	100/100	-2,31 (0,630)	0,33 (0,021)	0,06 [0,008; 0,113] 0,0247	0,36 [0,024; 0,695]
tägliches Somatropin	53/53	-2,42 (0,668)	0,27 (0,025)		

Woche Behandlung	n ^a /N ^b	MW(SD) ^c	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MW ^d (SE)	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 26					
Lonapegsomatropin	100/100	-2,04 (0,657)	0,61 (0,030)	0,11 [0,038; 0,188] 0,0035	0,44 [0,106; 0,780]
tägliches Somatropin	53/53	-2,21 (0,713)	0,50 (0,036)		
Woche 39					
Lonapegsomatropin	99/100	-1,83 (0,670)	0,84 (0,036)	0,15 [0,055; 0,236] 0,0018	0,45 [0,115; 0,790]
tägliches Somatropin	53/53	-2,03 (0,708)	0,69 (0,043)		
Woche 52					
Lonapegsomatropin	98/100	-1,65 (0,693)	1,01 (0,044)	0,19 [0,073; 0,299] 0,0014	0,48 [0,138; 0,820]
tägliches Somatropin	52/53	-1,90 (0,732)	0,83 (0,054)		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. b: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. c: Die angegebenen Werte entsprechend der beobachteten standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS). d: LS-MW sowie LS-MWD wurden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, welches die Veränderung der standardisierten Körpergröße zu jeder Visite als abhängige Variable und die Behandlung, das Geschlecht als Faktoren berücksichtigt. Das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) sowie die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline sind als Kovariaten in das Modell eingegangen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20, 30, 48]</p>					

heiGHt

In der Studie heiGHt konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 52 im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm eine Zunahme der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) gezeigt werden (LS-MW (SE): 1,10 (0,041)). Für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ebenfalls eine Zunahme zu beobachten (LS-MW (SE): 0,96 (0,052)). Ab Woche 26 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin vor (LS-MWD [95 %-KI]: 0,11 [0,027; 0,183]; p = 0,0085). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu Woche 52 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,14 [0,028; 0,257]; p = 0,0149).

CT-301-CN

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 52 konnte innerhalb der Studie CT-301-CN in beiden Behandlungsarmen eine Zunahme der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) gezeigt werden (Lonapegsomatropin LS-MW (SE): 1,01 (0,044); tägliches Somatropin LS-MW (SE): 0,83 (0,054)). Bereits ab Woche 13 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin vor (LS-MWD [95 %-KI]: 0,06 [0,008; 0,113]; $p = 0,0247$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 52 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,19 [0,073; 0,299]; $p = 0,0014$).

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden im nächsten Abschnitt mittels Forest Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

Tabelle 4-50: MW (95 %-KI) der Studienteilnehmer, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Analyse des Endpunktes „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ eingegangen sind (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Metaanalyse ^a	
	Lonapegsomatropin N ^b = 205	tägliches Somatropin N ^b = 109
	MW [95 %-KI]	
Baseline	-2,72 [-2,82; -2,63]	-2,80 [-2,93; -2,66]
Woche 5	-2,62 [-2,71; -2,53]	-2,70 [-2,84; -2,55]
Woche 13	-2,41 [-2,50; -2,32]	-2,52 [-2,66; -2,38]
Woche 26	-2,15 [-2,24; -2,05]	-2,32 [-2,46; -2,17]
Woche 39	-1,94 [-2,03; -1,84]	-2,12 [-2,27; -1,98]
Woche 52	-1,76 [-1,86; -1,66]	-1,97 [-2,12; -1,82]

a: Die Metaanalyse der Studien heiGHT und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik.
b: Anzahl der Studienteilnehmer in der gepoolten ITT-Population.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [21]

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche Behandlung	Metaanalyse ^a			
	MW [95 %-KI]	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
		LS-MW [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline				
Lonapegsomatropin	-2,72 [-2,82; -2,63]	-	-	-
tägliches Somatropin	-2,80 [-2,93; -2,66]	-		
Woche 5 Heterogenitätstest ^b p = 0,732				
Lonapegsomatropin	-2,62 [-2,71; -2,53]	0,124 [-0,084; 0,332]	0,016 [-0,092; 0,124]	0,087 [-0,146; 0,321]
tägliches Somatropin	-2,70 [-2,84; -2,55]	0,108 [-0,078; 0,294]		
Woche 13 Heterogenitätstest ^b p = 0,798				
Lonapegsomatropin	-2,41 [-2,50; -2,32]	0,356 [0,068; 0,643]	0,055 [-0,092; 0,202]	0,257 [0,023; 0,49]
tägliches Somatropin	-2,52 [-2,66; -2,38]	0,298 [0,037; 0,559]		
Woche 26 Heterogenitätstest ^b p = 1,000				
Lonapegsomatropin	-2,15 [-2,24; -2,05]	0,647 [0,241; 1,052]	0,11 [-0,098; 0,318]	0,347 [0,113; 0,581]
tägliches Somatropin	-2,32 [-2,46; -2,17]	0,54 [0,177; 0,903]		
Woche 39 Heterogenitätstest ^b p = 0,648				
Lonapegsomatropin	-1,94 [-2,03; -1,84]	0,882 [0,402; 1,363]	0,135 [-0,112; 0,382]	0,336 [0,102; 0,571]
tägliches Somatropin	-2,12 [-2,27; -1,98]	0,745 [0,31; 1,179]		
Woche 52 Heterogenitätstest ^b p = 0,542				
Lonapegsomatropin	-1,76 [-1,86; -1,66]	1,057 [0,466; 1,648]	0,165 [0,085; 0,246]	0,355 [0,119; 0,591]
tägliches Somatropin	-1,97 [-2,12; -1,82]	0,896 [0,359; 1,433]		

Woche Behandlung	Metaanalyse ^a			
	MW [95 %-KI]	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
		LS-MW [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]
a: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. b: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde anhand der Methode nach Wald auf Basis des LS-MWD bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [21]				

In der Metaanalyse zeigt sich bis Woche 52 eine Zunahme der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) (Tabelle 4-51). Die Körpergröße der Studienteilnehmer nähert sich hierbei an die Körpergröße gesunder Kinder des gleichen Alters und Geschlechts an.

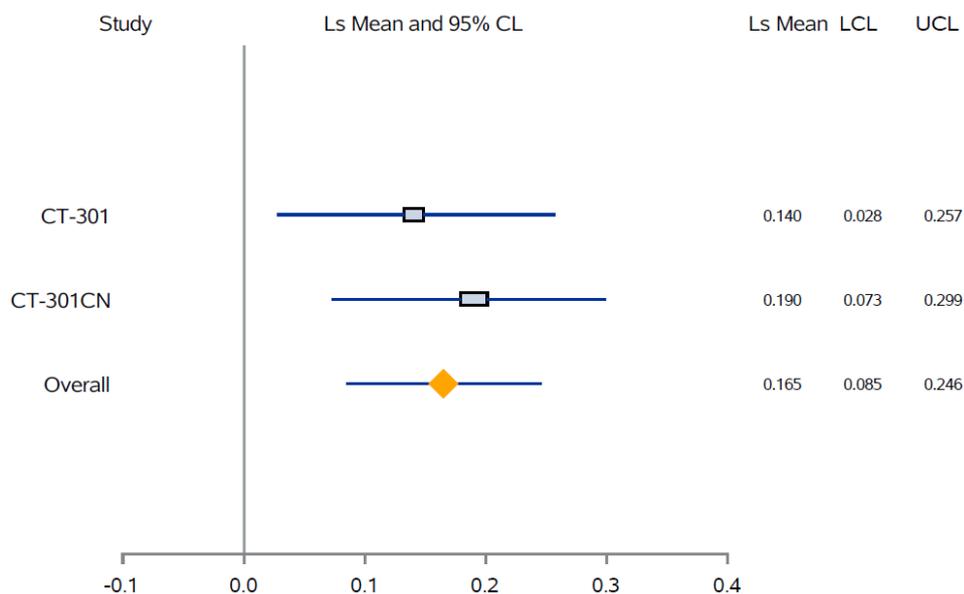


Abbildung 4-8: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (ITT-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ zu Woche 52 keine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestanden ($p = 0,542$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist somit gerechtfertigt. Ebenso wie innerhalb der Einzelstudien kann in der Metaanalyse eine Überlegenheit von Lonapegsomatropin gegenüber einer Therapie mit täglichem Somatropin beobachtet werden (LS-MWD [95 %-KI]: 0,165 [0,085; 0,246]).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Sensitivitätsanalyse zur standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) mittels MMRM-Modell

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ über 52 Wochen mittels MMRM-Modell dargestellt. Für die Studie CT-301-CN wurde keine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels MMRM-Modell definiert [6, 7, 11]. Entsprechend erfolgt ebenfalls keine metaanalytische Darstellung der Sensitivitätsanalyse.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels MMRM-Modell (ITT-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche Behandlung	heiGHt				
	n ^a /N ^b	MW(SD) ^c	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MW ^d (SE)	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,89 (0,847)	-	-	-
tägliches Somatropin	56/56	-3,00 (0,903)	-		
Woche 5					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,77 (0,806)	0,14 (0,016)	0,01 [-0,037; 0,051] 0,7430	0,01 [-0,310; 0,339]
tägliches Somatropin	56/56	-2,89 (0,912)	0,13 (0,020)		
Woche 13					
Lonapegsomatropin	105/105	-2,55 (0,765)	0,36 (0,020)	0,04 [-0,020; 0,098] 0,1926	0,16 [-0,161; 0,489]
tägliches Somatropin	56/56	-2,69 (0,894)	0,32 (0,026)		
Woche 26					
Lonapegsomatropin	104/105	-2,27 (0,722)	0,64 (0,029)	0,09 [-0,005; 0,179] 0,0638	0,26 [-0,065; 0,587]
tägliches Somatropin	56/56	-2,46 (0,839)	0,56 (0,039)		

Woche Behandlung	heiGHt				
	n ^a /N ^b	MW(SD) ^c	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
			LS-MW ^d (SE)	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 39					
Lonapegsomatropin	104/105	-2,06 (0,727)	0,86 (0,035)	0,09 [-0,019; 0,208] 0,1031	0,23 [-0,092; 0,560]
tägliches Somatropin	56/56	-2,25 (0,843)	0,76 (0,047)		
Woche 52					
Lonapegsomatropin	104/105	-1,87 (0,710)	1,05 (0,044)	0,11 [-0,031; 0,259] 0,1221	0,24 [-0,089; 0,566]
tägliches Somatropin	55/56	-2,05 (0,810)	0,93 (0,060)		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. c: Die angegebenen Werte entsprechend der beobachteten standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS). d: LS-MW sowie LS-MWD wurden mit einem MMRM-Modell ermittelt, welches das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Stimulus zu Baseline (log transformiert) und die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline als Kovariaten enthielt. Die Behandlung, der Erhebungszeitpunkt, die Interaktion aus Behandlung und Erhebungszeitpunkt sowie das Geschlecht wurden als feste Faktor einbezogen, während die Teilnehmer als zufälliger Effekt berücksichtigt wurden. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [30]</p>					

In der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 52 im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm eine Zunahme der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) gezeigt werden (LS-MW (SE): 1,05 (0,044)). Für Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, war ebenfalls eine Zunahme zu beobachten (LS-MW (SE): 0,93 (0,060)). In der Sensitivitätsanalyse zur Erhöhung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zeigte sich ein numerischer Vorteil für Lonapegsomatropin, der das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht unterschreitet.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse**

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 der UE

Studie	Operationalisierung
heiGHt/ CT-301-CN	<p>Erhebung</p> <p>In den Studien heiGHt und CT-301-CN war ein UE als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einem Studienteilnehmer auftrat, dem mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments verabreicht wurde, unabhängig davon, ob das UE dabei in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand oder nicht. Als UE wurde dabei jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede Krankheit gewertet, das/die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Studienmedikaments auftrat. Sämtliche UE, einschließlich SUE, die vom Prüfarzt beobachtet oder vom Studienteilnehmer gemeldet wurden, wurden dokumentiert. Dabei wurden die UE durch den Prüfarzt gemäß MedDRA (Version 19.0 bzw. Version 24.1) nach SOC und PT kodiert.</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmer in die Studie bis einschließlich Woche 52 (Visite 6) oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs.</p> <p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der Safety-Population. • Die Safety-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <p><u>Gesamtraten der UE zu Woche 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) • SUE • UE, differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Detaildarstellung der UE zu Woche 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm • UE bei ≥ 10 Studienteilnehmer und mit ≥ 1 % Inzidenz an Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv) <p><u>UE von besonderem Interesse zu Woche 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zustand der Injektionsstelle • Schmerz an der Injektionsstelle <p>Dargestellte Effektmaße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Safety-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE 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
heiGHt	hoch	unklar	ja	ja	ja	niedrig/hoch ^a
CT-301-CN	hoch	unklar	ja	ja	ja	niedrig/hoch ^a
a: Aufgrund des Open Label Designs der Studie ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur den UE einzeln zu bewerten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5-8, 10-17]						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierten, Open Label, aktivkontrollierten Phase III-Studien heiGHt und CT-301-CN wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch eingestuft.

Aufgrund des Open Label Designs der Studien ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur den UE einzeln zu bewerten.

Für „jegliche UE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten“ und „UE von besonderem Interesse“ ist bei der Erhebung auf Basis einer subjektiven Wahrnehmung eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen. So ergibt sich in der Gesamtschau für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential.

Die Erhebung der Endpunkte „schwere UE“, „SUE“ sowie „UE, die zum Tod führten“ erfolgte anhand definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien, so dass eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung ausgeschlossen und in der Gesamtschau von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

4.3.1.3.1.3.1.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der unerwünschten Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten der UE“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE (gesamt)				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	81/105 (77,1)	1,4748 [0,7108; 3,0598]	1,1083 [0,9058; 1,3560]	0,0754 [-0,0693; 0,2201]
tägliches Somatropin	39/56 (69,6)		0,2984	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	98/100 (98,0)	2,9130 [0,4597; 18,4574]	1,0371 [0,9659; 1,1135]	0,0366 [-0,0314; 0,1046]
tägliches Somatropin	50/53 (94,3)		0,2288	
SUE				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	0,5190 [0,0316; 8,5121]	0,5250 [0,0337; 8,1839]	-0,0085 [-0,0478; 0,0308]
tägliches Somatropin	1/56 (1,8)		0,6416	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	4/100 (4,0)	0,8445 [0,1552; 4,5955]	0,8349 [0,1685; 4,1375]	0,0021 [-0,0618; 0,0660]
tägliches Somatropin	2/53 (3,8)		0,9501	
UE (mild)				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	53/105 (50,5)	1,8328 [0,9405; 3,5718]	1,4126 [0,9475; 2,1060]	0,1474 [-0,0104; 0,3052]
tägliches Somatropin	20/56 (35,7)		0,0754	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	89/100 (89,0)	1,2321 [0,4476; 3,3911]	1,0255 [0,9045; 1,1627]	0,0221 [-0,0877; 0,1320]
tägliches Somatropin	46/56 (86,8)	0,6878		
UE (moderat)				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	27/105 (25,7)	0,6762 [0,3338; 1,3698]	0,7600 [0,4664; 1,2384]	-0,0814 [-0,2309; 0,0681]
tägliches Somatropin	19/56 (33,9)	0,2786		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	7/100 (7,0)	0,9213 [0,2571; 3,3011]	0,9268 [0,2843; 3,0220]	-0,0055 [-0,0925; 0,0814]
tägliches Somatropin	4/53 (7,5)	0,9005		
UE (schwer)				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	1,6038 [0,0639; 40,2280]	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,0094 [-0,0091; 0,0279]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,4687		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	2/100 (2,0)	1,6350 [0,1659; 16,1131]	1,6158 [0,1723; 15,1572]	0,0200 [-0,0074; 0,0474]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,3036		
UE, die zum Therapieabbruch führten				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	In der Studie trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.			
tägliches Somatropin				

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	2/100 (2,0)	1,6350 [0,1659; 16,1131]	1,6158 [0,1723; 15,1572]	0,0200 [-0,0074; 0,0474]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,3036		
UE, die zum Tod führten				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	In der Studie trat kein UE auf, das zum Tod führte.			
tägliches Somatropin				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	In der Studie trat kein UE auf, das zum Tod führte.			
tägliches Somatropin				
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20, 48]</p>				

UE (gesamt)**heiGHt**

In der 52-wöchigen Studie heiGHt trat bei 77,1 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 69,6 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,1083 [0,9058; 1,3560]; p = 0,2984).

CT-301-CN

Innerhalb der 52-wöchigen Studie CT-301-CN trat bei 98,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten, und bei 94,3 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0371 [0,9659; 1,1135]; p = 0,2288).

SUE***heiGHt***

Innerhalb der 52-wöchigen Studie heiGHt trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,5250 [0,0337; 8,1839]; p = 0,6416).

CT-301-CN

In der 52-wöchigen Studie CT-301-CN lag der Anteil der Studienteilnehmer mit SUE bei 4,0 % im Lonapegsomatropin-Arm und bei 3,8 % im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,8349 [0,1685; 4,1375]; p = 0,9501).

Milde UE***heiGHt***

In der Studie heiGHt trat innerhalb von 52 Wochen bei 50,5 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 35,7 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, mindestens ein mildes UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,4126 [0,9475; 2,1060]; p = 0,0754).

CT-301-CN

Der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem mildes UE lag innerhalb der Studie CT-301-CN bei 89,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm und bei 86,8 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,0255 [0,9045; 1,1627]; p = 0,6878).

Moderate UE***heiGHt***

Bei 25,7 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 33,9 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, trat innerhalb der 52-wöchigen Studie heiGHt mindestens ein moderates UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,7600 [0,4664; 1,2384]; p = 0,2786).

CT-301-CN

Bei 7,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm und bei 7,5 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, trat innerhalb der 52-wöchigen Studie CT-301-CN mindestens ein moderates UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,9268 [0,2843; 3,0220]; p = 0,9005).

Schwere UE

heiGHt

In der 52-wöchigen Studie heiGHt trat bei einem Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm ein schweres UE auf. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, trat kein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,5926 [0,0663; 38,2649]; $p = 0,4687$).

CT-301-CN

Innerhalb der 52-wöchigen Studie CT-301-CN trat bei 2,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm mindestens ein schweres UE auf. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, trat kein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,6158 [0,1723; 15,1572]; $p = 0,3036$).

UE, die zum Therapieabbruch führten

heiGHt

In der Studie heiGHt trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.

CT-301-CN

In der 52-wöchigen Studie CT-301-CN trat bei 2,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten, ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Bei Studienteilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,6158 [0,1723; 15,1572]; $p = 0,3036$).

UE, die zum Tod führten

In den Studien heiGHt und CT-301-CN trat kein UE auf, das zum Tod führte.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plots grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten der UE“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c	RD [95 %-KI] ^b
UE (gesamt)				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,392; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	87,3 [82,0; 91,2]	1,620 [0,826; 3,177]	1,069 [0,969; 1,179]	0,056 [-0,025; 0,138]
tägliches Somatropin	81,7 [73,3; 87,8]		0,184	
SUE				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,676; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	2,4 [1,0; 5,7]	0,875 [0,201; 3,811]	0,885 [0,216; 3,618]	-0,005 [-0,039; 0,028]
tägliches Somatropin	2,8 [0,9; 8,2]		0,865	
UE (mild)				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,047; I ² = 75 %		
Lonapegsomatropin	69,3 [62,6; 75,2]	Aufgrund signifikanter Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt keine metaanalytische Auswertung der Effektschätzer.		
tägliches Somatropin	60,6 [51,1; 69,3]			
UE (moderat)				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,755; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	16,6 [12,1; 22,3]	0,726 [0,392; 1,343]	0,787 [0,500; 1,241]	-0,045 [-0,133; 0,043]
tägliches Somatropin	21,1 [14,4; 29,8]		0,303	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c	RD [95 %-KI] ^b
UE (schwer)				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	1,5 [0,5; 4,4]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,015 [-0,002; 0,031]
tägliches Somatropin	0	NA		
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 1,000; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	1,0 [0,2; 3,8]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,010 [-0,004; 0,023]
tägliches Somatropin	0,0 [0,0; 100,0]	NA		
UE, die zum Tod führten				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	In den Studien trat kein UE auf, das zum Tod führte.			
tägliches Somatropin				
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

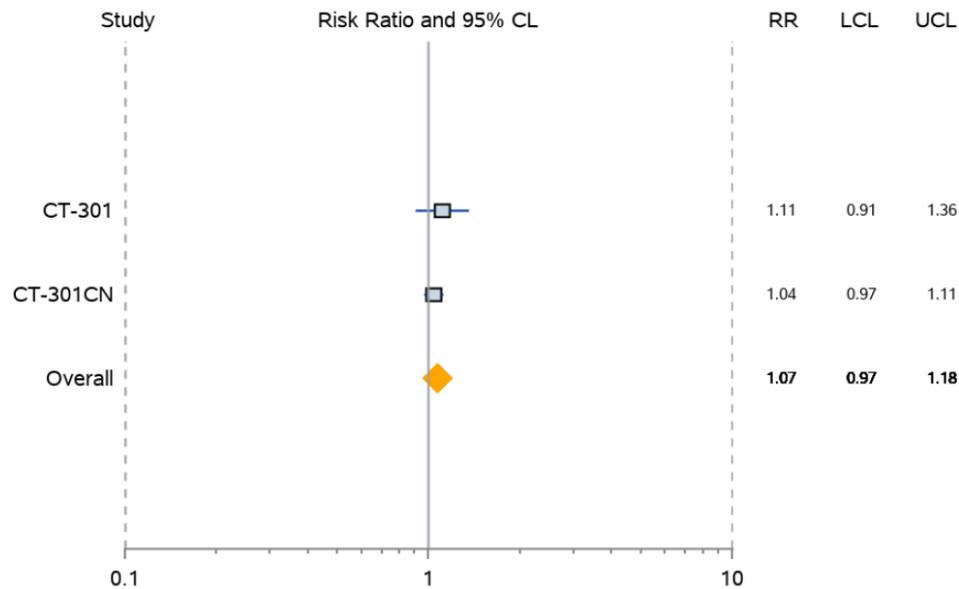
UE (gesamt)

Abbildung 4-9: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (gesamt)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (gesamt)“ zu Woche 52 ($p = 0,392$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (gesamt)“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-9). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,069 [0,969; 1,179]; $p = 0,184$).

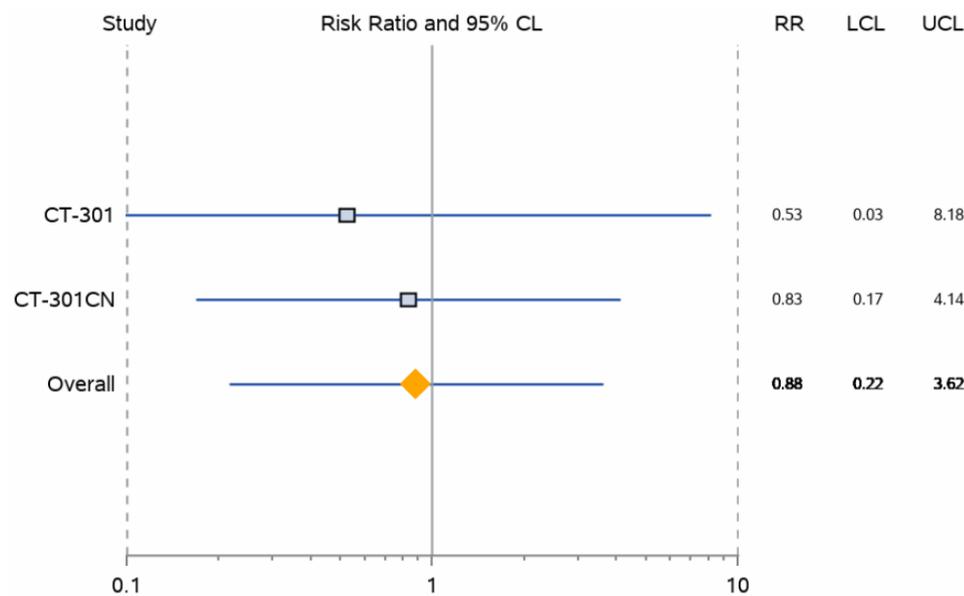
SUE

Abbildung 4-10: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – SUE“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – SUE“ zu Woche 52 ($p = 0,676$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – SUE“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-10). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,885 [0,216; 3,618]; $p = 0,865$).

Milde UE

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (mild)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestand ($p = 0,047$; $I^2 = 75\%$), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

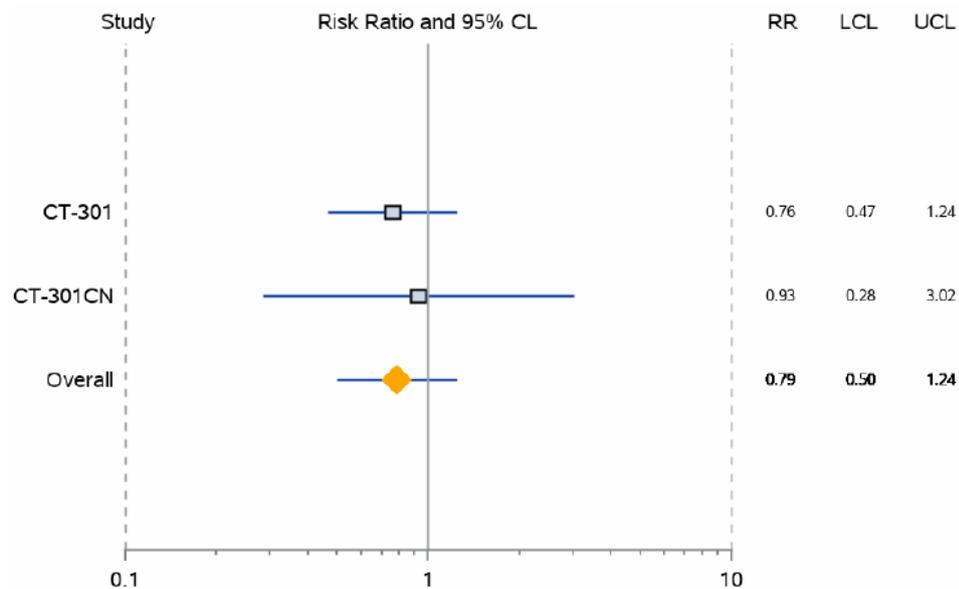
Moderate UE

Abbildung 4-11: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (moderat)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (moderat)“ zu Woche 52 ($p = 0,755$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Gesamtraten der UE – UE (moderat)“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-56). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,787 [0,500; 1,241]; $p = 0,303$).

Schwere UE

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine Berechnung des RR und des OR nicht möglich. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des RD.

Schwere UE traten innerhalb der Metaanalyse bei 1,5 % der Studienteilnehmern im Lonapegsomatropin-Arm auf. Im Vergleichsarm, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten, traten keine Ereignisse auf. Das RD [95 %-KI] für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen beträgt 0,015 [-0,002; 0,031].

UE, die zum Therapieabbruch führten

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine Berechnung des RR und des OR nicht möglich. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des RD.

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten innerhalb der Metaanalyse bei 1,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm auf. Im Vergleichsarm, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten, traten keine Ereignisse auf. Das RD [95 %-KI] für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen beträgt 0,010 [-0,004; 0,023].

UE, die zum Tod führten

Es trat kein UE auf, das zum Tod führte.

4.3.1.3.1.3.1.2 Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Jegliche UE

UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	56/105 (53,3)	0,8601 [0,4465; 1,6567]	0,9352 [0,7011; 1,2473]	-0,0370 [-0,1975; 0,1235]
tägliches Somatropin	32/56 (57,1)		0,6542	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	60/100 (60,0)	0,7437 [0,3570; 1,5496]	0,9064 [0,7150; 1,1490]	-0,0619 [-0,2130; 0,0893]
tägliches Somatropin	35/53 (66,0)		0,4334	
PT: Infektionen der oberen Atemwege				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	44/100 (44,0)	0,5676 [0,2794; 1,1531]	0,7751 [0,5704; 1,0532]	-0,1275 [-0,2847; 0,0297]
tägliches Somatropin	30/53 (56,6)		0,1187	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
PT: Nasopharyngitis				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	12/105 (11,4)	0,7777 [0,2979; 2,0305]	0,8032 [0,3494; 1,8465]	-0,0281 [-0,1382; 0,0820]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)		0,6087	
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
PT: Pharyngitis				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	10/105 (9,5)	0,4862 [0,1883; 1,2551]	0,5376 [0,2392; 1,2083]	-0,0825 [-0,1972; 0,0322]
tägliches Somatropin	10/56 (17,9)		0,1321	
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Untersuchungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	50/100 (50,0)	0,8320 [0,4306; 1,6076]	0,9137 [0,6644; 1,2567]	-0,0472 [-0,2155; 0,1212]
tägliches Somatropin	29/53 (54,7)		0,5811	
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	29/100 (29,0)	6,6615 [1,9497; 22,7600]	5,1150 [1,6278; 16,0731]	0,2328 [0,1238; 0,3418]
tägliches Somatropin	3/53 (5,7)	0,0007		
PT: Glukose im Blut erhöht				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	17/100 (17,0)	0,3817 [0,1726; 0,8438]	0,5025 [0,2873; 0,8786]	-0,1688 [-0,3128; -0,0247]
tägliches Somatropin	18/53 (34,0)	0,0163		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	27/105 (25,7)	2,0624 [0,8711; 4,8831]	1,7994 [0,8758; 3,6967]	0,1145 [-0,0103; 0,2393]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)	0,0955		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	33/100 (33,0)	1,5083 [0,7131; 3,1899]	1,3434 [0,7745; 2,3303]	0,0842 [-0,0643; 0,2327]
tägliches Somatropin	13/53 (24,5)	0,2800		
PT: Husten				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	27/100 (27,0)	2,0673 [0,8675; 4,9262]	1,7861 [0,8714; 3,6606]	0,1186 [-0,0116; 0,2488]
tägliches Somatropin	8/53 (15,1)	0,0968		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	24/105 (22,9)	1,7636 [0,7354; 4,2297]	1,5918 [0,7674; 3,3017]	0,0850 [-0,0373; 0,2073]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)		0,1995	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	17/100 (17,0)	0,7033 [0,3086; 1,6030]	0,7516 [0,3875; 1,4580]	-0,0563 [-0,1916; 0,0791]
tägliches Somatropin	12/53 (22,6)		0,4009	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	18/105 (17,1)	1,0733 [0,4453; 2,5871]	1,0601 [0,5125; 2,1928]	0,0097 [-0,1099; 0,1293]
tägliches Somatropin	9/56 (16,1)		0,8754	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	20/100 (100,0)	0,8192 [0,3730; 1,7989]	0,8562 [0,4656; 1,5743]	-0,0353 [-0,1764; 0,1059]
tägliches Somatropin	13/53 (24,5)		0,6200	
PT: Fieber				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	16/105 (15,2)	1,8257 [0,6304; 5,2871]	1,6966 [0,6564; 4,3854]	0,0623 [-0,0390; 0,1635]
tägliches Somatropin	5/56 (8,9)		0,2642	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	16/100 (16,0)	1,1513 [0,4612; 2,8738]	1,1258 [0,5200; 2,4376]	0,0190 [-0,1024; 0,1403]
tägliches Somatropin	8 (15,1)		0,7639	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	12/100 (12,0)	0,7730 [0,2990; 1,9989]	0,7949 [0,3413; 1,8511]	-0,0309 [-0,1480; 0,0862]
tägliches Somatropin	8/53 (15,1)	0,5920		
SOC: Augenerkrankungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	10/100 (10,0)	1,3615 [0,4082; 4,5410]	1,3281 [0,4364; 4,0415]	0,0248 [-0,0679; 0,1175]
tägliches Somatropin	4/53 (7,5)	0,6141		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	10/100 (10,0)	2,8110 [0,5951; 13,2773]	2,6549 [0,5987; 11,7733]	0,0623 [-0,0161; 0,1406]
tägliches Somatropin	2/53 (3,8)	0,1757		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	14/105 (13,3)	0,7841 [0,3105; 1,9799]	0,8192 [0,3849; 1,7435]	-0,0292 [-0,1432; 0,0847]
tägliches Somatropin	9/56 (16,1)	0,6082		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	2/100 (2,0)	0,1537 [0,0291; 0,8110]	0,1780 [0,0378; 0,8371]	-0,0929 [-0,1819; -0,0039]
tägliches Somatropin	6/53 (11,3)	0,0138		
PT: Kopfschmerzen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	13/105 (12,4)	0,9744 [0,3594; 2,6414]	0,9782 [0,4202; 2,2772]	-0,0027 [-0,1082; 0,1028]
tägliches Somatropin	7/56 (12,5)	0,9595		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	14/105 (13,3)	1,2735 [0,4568; 3,5505]	1,2325 [0,5061; 3,0011]	0,0250 [-0,0780; 0,1281]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,6450		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	10/105 (9,5)	0,8742 [0,3009; 2,5398]	0,8854 [0,3370; 2,3259]	-0,0123 [-0,1110; 0,0865]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,8053		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Endokrine Erkrankungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	9/105 (8,6)	0,7738 [0,2596; 2,3066]	0,7942 [0,2985; 2,1130]	-0,0221 [-0,1189; 0,0747]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,6464		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellen-korrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20, 30, 48]</p>				

heiGHt

In Tabelle 4-57 sind die Ergebnisse für UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, dargestellt. In der 52-wöchigen Studie heiGHt zeigte sich für kein UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

CT-301-CN

Die Ergebnisse für UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-57 dargestellt. Für die meisten UE nach SOC und PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben:

PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht

In der 52-wöchigen Studie CT-301-CN trat bei 29,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten und bei 5,7 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE innerhalb des PT „Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 5,1150 [1,6278; 16,0731]; p = 0,0007).

PT: Glukose im Blut erhöht

Innerhalb der Studie CT-301-CN trat bei 17,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten und bei 34,0 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE innerhalb des PT „Glukose im Blut erhöht“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 0,5025 [0,2873; 0,8786]; p = 0,0163).

UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	56/105 (53,3)	0,8601 [0,4465; 1,6567]	0,9352 [0,7011; 1,2473]	-0,0370 [-0,1975; 0,1235]
tägliches Somatropin	32/56 (57,1)		0,6542	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	60/100 (60,0)	0,7437 [0,3570; 1,5496]	0,9064 [0,7150; 1,1490]	-0,0619 [-0,2130; 0,0893]
tägliches Somatropin	50/53 (94,3)		0,4334	
PT: Infektionen der oberen Atemwege				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	44/100 (44,0)	0,5676 [0,2794; 1,1531]	0,7751 [0,5704; 1,0532]	-0,1275 [-0,2847; 0,0297]
tägliches Somatropin	30/53 (56,6)	0,1187		
PT: Nasopharyngitis				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	12/105 (11,4)	0,7777 [0,2979; 2,0305]	0,8032 [0,3494; 1,8465]	-0,0281 [-0,1382; 0,0820]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)	0,6087		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
PT: Pharyngitis				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	10/105 (9,5)	0,4862 [0,1883; 1,2551]	0,5376 [0,2392; 1,2473]	-0,0825 [-0,1972; 0,0322]
tägliches Somatropin	10/56 (17,9)	0,1321		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Untersuchungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	50/100 (50,0)	0,8320 [0,4306; 1,6076]	0,9137 [0,6644; 1,2567]	-0,0472 [-0,2155; 0,1212]
tägliches Somatropin	29/53 (54,7)	0,5811		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	29/100 (29,0)	6,6615 [1,9497; 22,7600]	5,1150 [1,6278; 16,0731]	0,2328 [0,1238; 0,3418]
tägliches Somatropin	3/53 (5,7)	0,0007		
PT: Glukose im Blut erhöht				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	17/100 (17,0)	0,3817 [0,1726; 0,8438]	0,5025 [0,2873; 0,8786]	-0,1688 [-0,3128; -0,0247]
tägliches Somatropin	18/53 (34,0)	0,0163		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	27/105 (25,7)	2,0624 [0,8711; 4,8831]	1,7994 [0,8758; 3,6967]	0,1145 [-0,0103; 0,2393]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)	0,0955		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	33/100 (33,0)	1,5083 [0,7131; 3,1899]	1,3434 [0,7745; 2,3303]	0,0842 [-0,0643; 0,2327]
tägliches Somatropin	13/53 (24,5)	0,2800		
PT: Husten				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	10/105 (9,5)	1,3621 [0,4133; 4,4889]	1,3349 [0,4370; 4,0778]	0,0241 [-0,0648; 0,1130]
tägliches Somatropin	4/56 (7,1)	0,6082		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	27/100 (27,0)	2,0673 [0,8675; 4,9262]	1,7861 [0,8714; 3,6606]	0,1186 [-0,0116; 0,2488]
tägliches Somatropin	8/53 (15,1)	0,0968		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	24/105 (22,9)	1,7636 [0,7354; 4,2297]	1,5918 [0,7674; 3,3017]	0,0850 [-0,0373; 0,2073]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)	0,1995		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	17/100 (17,0)	0,7033 [0,3086; 1,6030]	0,7516 [0,3875; 1,4580]	-0,0563 [-0,1916; 0,0791]
tägliches Somatropin	12/53 (22,6)	0,4009		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	18/105 (17,1)	1,0733 [0,4453; 2,5871]	1,0601 [0,5125; 2,1928]	0,0097 [-0,1099; 0,1293]
tägliches Somatropin	9/56 (16,1)	0,8754		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	20/100 (100,0)	0,8192 [0,3730; 1,7989]	0,8562 [0,4656; 1,5743]	-0,0353 [-0,1764; 0,1059]
tägliches Somatropin	13/53 (24,5)	0,6200		
PT: Fieber				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	16/105 (15,2)	1,8257 [0,6304; 5,2871]	1,6966 [0,6564; 4,3854]	0,0623 [-0,0390; 0,1635]
tägliches Somatropin	5/56 (8,9)	0,2642		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	16/100 (16,0)	1,1513 [0,4612; 2,8738]	1,1258 [0,5200; 2,4376]	0,0190 [-0,1024; 0,1403]
tägliches Somatropin	8/53 (15,1)	0,7639		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	12/100 (12,0)	0,7730 [0,2990; 1,9989]	0,7949 [0,3413; 1,8511]	-0,0309 [-0,1480; 0,0862]
tägliches Somatropin	8/53 (15,1)	0,5920		
SOC: Augenerkrankungen				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	10/100 (10,0)	1,3615 [0,4082; 4,5410]	1,3281 [0,4364; 4,0415]	0,0248 [-0,0679; 0,1175]
tägliches Somatropin	4/53 (7,5)	0,6141		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	10/100 (10,0)	2,8110 [0,5951; 13,2773]	2,6549 [0,5987; 11,7733]	0,0623 [-0,0161; 0,1406]
tägliches Somatropin	2/53 (3,8)	0,1757		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	14/105 (13,3)	0,7841 [0,3105; 1,9799]	0,8192 [0,3849; 1,7435]	-0,0292 [-0,1432; 0,0847]
tägliches Somatropin	9/56 (16,1)	0,6082		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
PT: Kopfschmerzen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	13/105 (12,4)	0,9744 [0,3594; 2,6414]	0,9782 [0,4202; 2,2772]	-0,0027 [-0,1082; 0,1028]
tägliches Somatropin	7/56 (12,5)	0,9595		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	14/105 (13,3)	1,2735 [0,4568; 3,5505]	1,2325 [0,5061; 3,0011]	0,0250 [-0,0780; 0,1281]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,6450		
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	10/105 (9,5)	0,8742 [0,3009; 2,5398]	0,8854 [0,3370; 2,3259]	-0,0123 [-0,1110; 0,0865]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,8053		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] ^d
p-Wert ^e				
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20, 30, 48]</p>				

heiGHt

In Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse für UE, die bei $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer und ≥ 10 Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten dargestellt. In der 52-wöchigen Studie heiGHt zeigte sich für keines der UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmern, die Lonapegsomatropin erhielten und denen, die tägliches Somatropin erhielten.

CT-301-CN

Die Ergebnisse für UE, die bei $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer und ≥ 10 Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Für die meisten UE nach SOC und PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben:

PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht

In der 52-wöchigen Studie CT-301-CN trat bei 29,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten und bei 5,7 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE innerhalb des PT „Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 5,1150 [1,6278; 16,0731]; p = 0,0007).

PT: Glukose im Blut erhöht

Innerhalb der Studie CT-301-CN trat bei 17,0 % der Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten und bei 34,0 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein UE innerhalb des PT „Glukose im Blut erhöht“ auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 0,5025 [0,2873; 0,8786]; p = 0,0163).

SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population; heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n^a/N^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 19, 20, 30, 48]				

heiGHt

In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse für SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten dargestellt. Es traten keine SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

CT-301-CN

In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse für SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten dargestellt. Es traten keine SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n^a/N^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
heiGHt				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
CT-301-CN				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 19, 20, 30, 48]				

heiGHt

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse für schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, dargestellt. Es traten keine schweren UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

CT-301-CN

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse für schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, dargestellt. Es traten keine schweren UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

heiGHt		CT-301-CN	
Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n^a/N^b (%)			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
PT: Subkutaner Abszess			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
PT: Gynäkomastie			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
PT: Dermatitis allergisch			
0/105 (0,0)	0/56 (0,0)	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 19, 30]			

heiGHt

In Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse für UE, die die zum Therapieabbruch führten, dargestellt. In der Studie heiGHt traten keine UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten.

CT-301-CN

Innerhalb der Studie CT-301-CN traten bei zwei Studienteilnehmern des Lonapegsomatropin-Arms insgesamt drei UE, die zum Therapieabbruch führten, auf (Tabelle 4-61) [6]. Hierbei kam es bei einem Studienteilnehmer zu einer allergischen Dermatitis sowie einem subkutanen Abszess, während der zweite Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund einer Gynäkomastie abbrach.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plots grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

Jegliche UE

UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,890; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	56,6 [49,7; 63,2]	0,816 [0,507; 1,313]	0,920 [0,761; 1,113]	-0,049 [-0,162; 0,065]
tägliches Somatropin	61,5 [52,0; 70,1]		0,393	
PT: Infektionen der oberen Atemwege				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,742; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	24,4 [19,0; 30,7]	0,606 [0,336; 1,093]	0,758 [0,551; 1,041]	-0,078 [-0,171; 0,015]
tägliches Somatropin	32,1 [24,0; 41,4]		0,087	
PT: Nasopharyngitis				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,244; I ² = 26 %		
Lonapegsomatropin	6,8 [4,1; 11,2]	0,587 [0,259; 1,332]	0,621 [0,300; 1,286]	-0,042 [-0,109; 0,026]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]		0,200	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatotropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PT: Pharyngitis				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,585; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	5,4 [3,0; 9,4]	0,443 [0,185; 1,064]	0,489 [0,227; 1,052]	-0,056 [-0,121; 0,009]
tägliches Somatotropin	11,0 [6,4; 18,4]			
SOC: Untersuchungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,499; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	28,3 [22,5; 34,8]	0,928 [0,513; 1,681]	0,961 [0,703; 1,315]	-0,011 [-0,102; 0,080]
tägliches Somatotropin	29,4 [21,6; 38,6]			
PT: Glukose im Blut erhöht				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 1,000; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	8,3 [5,2; 12,9]	0,398 [0,184; 0,862]	0,501 [0,282; 0,888]	-0,083 [-0,157; -0,008]
tägliches Somatotropin	16,5 [10,7; 24,7]			
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,634; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	15,1 [10,8; 20,7]	7,307 [2,111; 25,299]	5,478 [1,751; 17,135]	0,123 [0,067; 0,179]
tägliches Somatotropin	2,8 [0,9; 8,2]			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,526; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	29,3 [23,4; 35,9]	1,743 [0,989; 3,070]	1,518 [0,981; 2,351]	0,100 [0,004; 0,196]
tägliches Somatotropin	19,3 [12,9; 27,8]			

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI]
PT: Husten				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,663; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	18,0 [13,4; 23,9]	1,808 [0,892; 3,665]	1,637 [0,898; 2,985] 0,108	0,070 [-0,008; 0,148]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,131; I ² = 56 %		
Lonapegsomatropin	20,0 [15,1; 26,0]	1,112 [0,615; 2,008]	1,090 [0,672; 1,767] 0,726	0,017 [-0,075; 0,108]
tägliches Somatropin	18,3 [12,2; 26,7]			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,581; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	18,5 [13,8; 24,5]	0,899 [0,500; 1,616]	0,918 [0,574; 1,469] 0,721	-0,017 [-0,109; 0,076]
tägliches Somatropin	20,2 [13,7; 28,8]			
PT: Fieber				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,446; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	15,6 [11,3; 21,2]	1,366 [0,684; 2,728]	1,308 [0,717; 2,386] 0,381	0,037 [-0,042; 0,115]
tägliches Somatropin	11,9 [7,1; 19,5]			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,080; I ² = 67 %		
Lonapegsomatropin	7,8 [4,8; 12,4]	0,526 [0,247; 1,120]	0,568 [0,294; 1,099] 0,093	-0,059 [-0,133; 0,014]
tägliches Somatropin	13,8 [8,5; 21,6]			

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PT: Kopfschmerzen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,037; I ² = 77 %		
Lonapegsomatropin	6,3 [3,7; 10,6]	0,544 [0,237; 1,251]	0,577 [0,274; 1,215]	-0,047 [-0,114; 0,021]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]	0,148		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

Für die meisten UE nach SOC und PT zeigten sich in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. UE nach SOC und PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben.

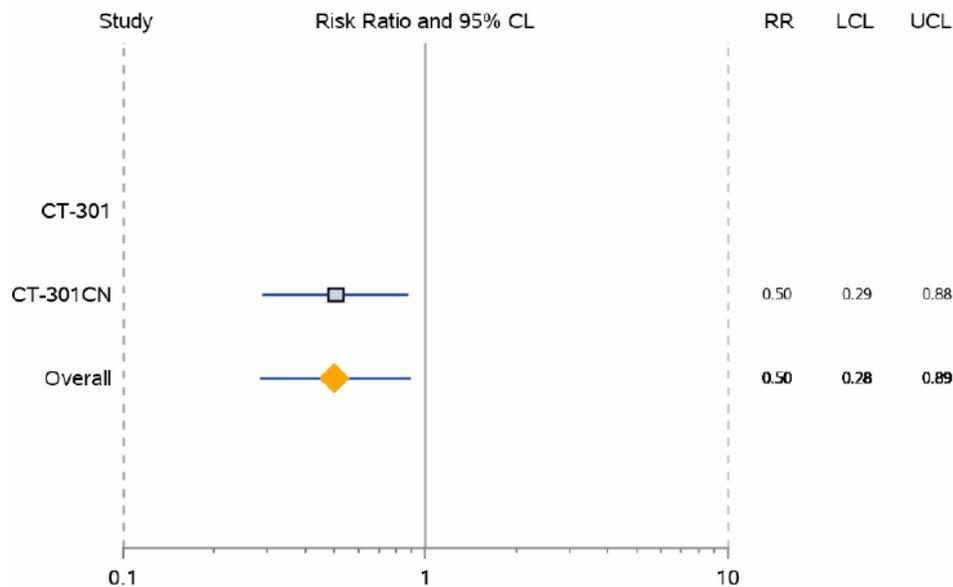
PT: Glukose im Blut erhöht

Abbildung 4-12: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstest zeigen für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ keinen Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN ($p = 1,000$; $I^2 = 0\%$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist entsprechend gerechtfertigt. Die Ergebnisse der Studie CT-301-CN und der Metaanalyse für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ sind gleichgerichtet. Innerhalb der Studie heiGHt traten keine Ereignisse innerhalb des PT „Glukose im Blut erhöht“ auf (Tabelle 4-62 und Abbildung 4-12). Auf Ebene der Metaanalyse liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Lonapegsomatropin vor (RR [95 %-KI]: 0,501 [0,282; 0,888]; $p = 0,018$).

Allerdings erfolgte die Erhebung des Endpunkts in den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedlich, weshalb der Endpunkt nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

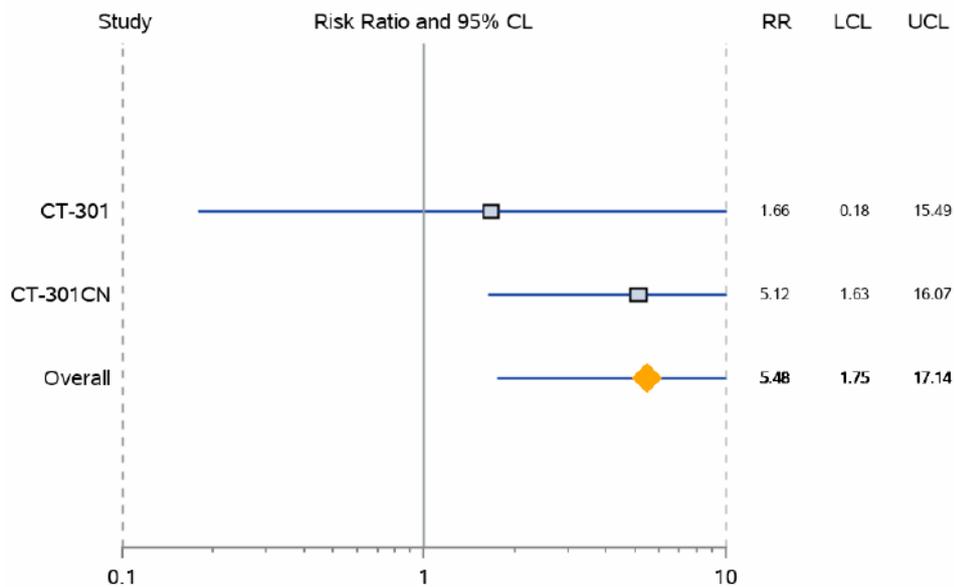
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht

Abbildung 4-13: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstest zeigen für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ keinen Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN ($p = 0,634$; $I^2 = 0\%$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist entsprechend gerechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ sind gleichgerichtet (Tabelle 4-62 und Abbildung 4-13). Innerhalb der Metaanalyse liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lonapegsomatropin vor (RR [95 %-KI]: 5,478 [1,751; 17,135]; $p = 0,003$).

Allerdings erfolgte die Erhebung des Endpunkts in den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedlich, weshalb der Endpunkt nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,890; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	56,6 [49,7; 63,2]	0,816 [0,507; 1,313]	0,920 [0,761; 1,113]	-0,049 [-0,162; 0,065]
tägliches Somatropin	61,5 [52,0; 70,1]		0,393	
PT: Infektionen der oberen Atemwege				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,742; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	24,4 [19,0; 30,7]	0,606 [0,336; 1,093]	0,758 [0,551; 1,041]	-0,078 [-0,171; 0,015]
tägliches Somatropin	32,1 [24,0; 41,4]		0,087	
PT: Nasopharyngitis				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,244; I ² = 26 %		
Lonapegsomatropin	6,8 [4,1; 11,2]	0,587 [0,259; 1,332]	0,621 [0,300; 1,286]	-0,042 [-0,109; 0,026]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]		0,200	
PT: Pharyngitis				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,585; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	5,4 [3,0; 9,4]	0,443 [0,185; 1,064]	0,489 [0,227; 1,052]	-0,056 [-0,121; 0,009]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]		0,067	
PT: Infektion der Atemwege				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,725; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	5,9 [3,4; 10,0]	1,068 [0,389; 2,927]	1,064 [0,411; 2,756]	0,004 [-0,050; 0,057]
tägliches Somatropin	5,5 [2,5; 11,7]		0,899	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PT: Bronchitis				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,172; I ² = 46 %		
Lonapegsomatropin	5,9 [3,4; 10,0]	1,290 [0,444; 3,751]	1,275 [0,460; 3,536]	0,013 [-0,038; 0,063]
tägliches Somatropin	4,6 [1,9; 10,5]	0,641		
SOC: Untersuchungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,499; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	28,3 [22,5; 34,8]	0,928 [0,513; 1,681]	0,961 [0,703; 1,315]	-0,011 [-0,102; 0,080]
tägliches Somatropin	29,4 [21,6; 38,6]	0,805		
PT: Glukose im Blut erhöht				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 1,000; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	8,3 [5,2; 12,9]	0,398 [0,184; 0,862]	0,501 [0,282; 0,888]	-0,083 [-0,157; -0,008]
tägliches Somatropin	16,5 [10,7; 24,7]	0,018		
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,634; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	15,1 [10,8; 20,7]	7,307 [2,111; 25,299]	5,478 [1,751; 17,135]	0,123 [0,067; 0,179]
tägliches Somatropin	2,8 [0,9; 8,2]	0,003		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,526; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	29,3 [23,4; 35,9]	1,743 [0,989; 3,070]	1,518 [0,981; 2,351]	0,100 [0,004; 0,196]
tägliches Somatropin	19,3 [12,9; 27,8]	0,061		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
PT: Husten				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,663; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	18,0 [13,4; 23,9]	1,808 [0,892; 3,665]	1,637 [0,898; 2,985]	0,070 [-0,008; 0,148]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]	0,108		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,131; I ² = 56 %		
Lonapegsomatropin	20,0 [15,1; 26,0]	1,112 [0,615; 2,008]	1,090 [0,672; 1,767]	0,017 [-0,075; 0,108]
tägliches Somatropin	18,3 [12,2; 26,7]	0,726		
PT: Diarrhoe				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,565; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	5,9 [3,4; 10,0]	0,785 [0,311; 1,982]	0,797 [0,336; 1,891]	-0,015 [-0,073; 0,044]
tägliches Somatropin	7,3 [3,7; 14,0]	0,607		
PT: Erbrechen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,862; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	4,9 [2,6; 8,8]	1,850 [0,489; 6,995]	1,777 [0,508; 6,222]	0,021 [-0,021; 0,063]
tägliches Somatropin	2,8 [0,9; 8,2]	0,369		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,581; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	18,5 [13,8; 24,5]	0,899 [0,500; 1,616]	0,918 [0,574; 1,469]	-0,017 [-0,109; 0,076]
tägliches Somatropin	20,2 [13,7; 28,8]	0,721		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
PT: Fieber				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,446; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	15,6 [11,3; 21,2]	1,366 [0,684; 2,728]	1,308 [0,717; 2,386]	0,037 [-0,042; 0,115]
tägliches Somatropin	11,9 [7,1; 19,5]		0,381	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,080; I ² = 67 %		
Lonapegsomatropin	7,8 [4,8; 12,4]	0,526 [0,247; 1,120]	0,568 [0,294; 1,099]	-0,059 [-0,133; 0,014]
tägliches Somatropin	13,8 [8,5; 21,6]		0,093	
PT: Kopfschmerzen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,037; I ² = 77 %		
Lonapegsomatropin	6,3 [3,7; 10,6]	0,544 [0,237; 1,251]	0,577 [0,274; 1,215]	-0,047 [-0,114; 0,021]
tägliches Somatropin	11,0 [6,4; 18,4]		0,148	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,790; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	9,8 [6,4; 14,6]	1,374 [0,580; 3,254]	1,331 [0,610; 2,904]	0,024 [-0,039; 0,087]
tägliches Somatropin	7,3 [3,7; 14,0]		0,473	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,401; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	9,3 [6,0; 14,1]	1,752 [0,679; 4,523]	1,684 [0,692; 4,096]	0,038 [-0,021; 0,096]
tägliches Somatropin	5,5 [2,5; 11,7]		0,250	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
SOC: Augenerkrankungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,847; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	7,8 [4,8; 12,4]	1,456 [0,551; 3,847]	1,417 [0,572; 3,505]	0,023 [-0,033; 0,079]
tägliches Somatropin	5,5 [2,5; 11,7]	0,451		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,191; I ² = 41 %		
Lonapegsomatropin	7,3 [4,5; 11,8]	1,366 [0,509; 3,670]	1,332 [0,536; 3,306]	0,018 [-0,037; 0,073]
tägliches Somatropin	5,5 [2,5; 11,7]	0,537		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,667; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	6,3 [3,7; 10,6]	0,843 [0,328; 2,168]	0,862 [0,379; 1,957]	-0,010 [-0,067; 0,047]
tägliches Somatropin	7,3 [3,7; 14,0]	0,722		
SOC: Endokrine Erkrankungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,830; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	5,4 [3,0; 9,4]	0,824 [0,306; 2,219]	0,837 [0,338; 2,072]	-0,010 [-0,065; 0,044]
tägliches Somatropin	6,4 [3,1; 12,9]	0,701		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,886; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	6,3 [3,7; 10,6]	1,777 [0,565; 5,588]	1,728 [0,577; 5,172]	0,027 [-0,022; 0,075]
tägliches Somatropin	3,7 [1,4; 9,4]	0,328		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
p-Wert				
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

Für die meisten UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Metaanalyse. UE nach SOC und PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben.

PT: Glukose im Blut erhöht

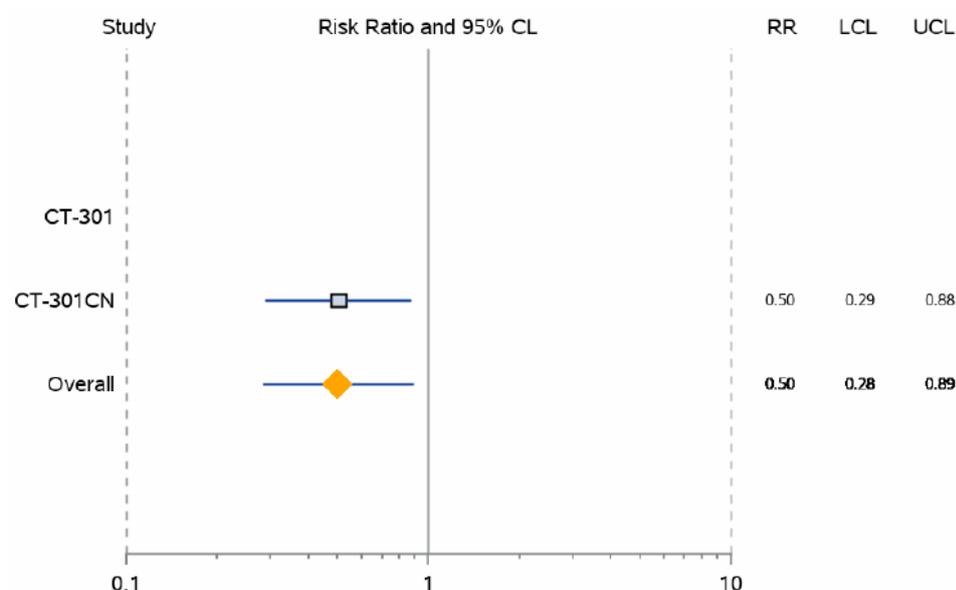


Abbildung 4-14: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstest zeigen für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ keinen Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN ($p = 1,000$; $I^2 = 0\%$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist entsprechend gerechtfertigt. Die Ergebnisse der Studie CT-301-CN und der Metaanalyse für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Glukose im Blut erhöht“ sind gleichgerichtet. Innerhalb der Studie heiGHt traten keine Ereignisse innerhalb des PT „Glukose im Blut erhöht“ auf (Tabelle 4-63 und Abbildung 4-14). Auf Ebene der Metaanalyse liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin vor (RR [95 %-KI]: 0,501 [0,282; 0,888]; $p = 0,018$).

Allerdings erfolgte die Erhebung des Endpunkts in den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedlich, weshalb der Endpunkt nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht

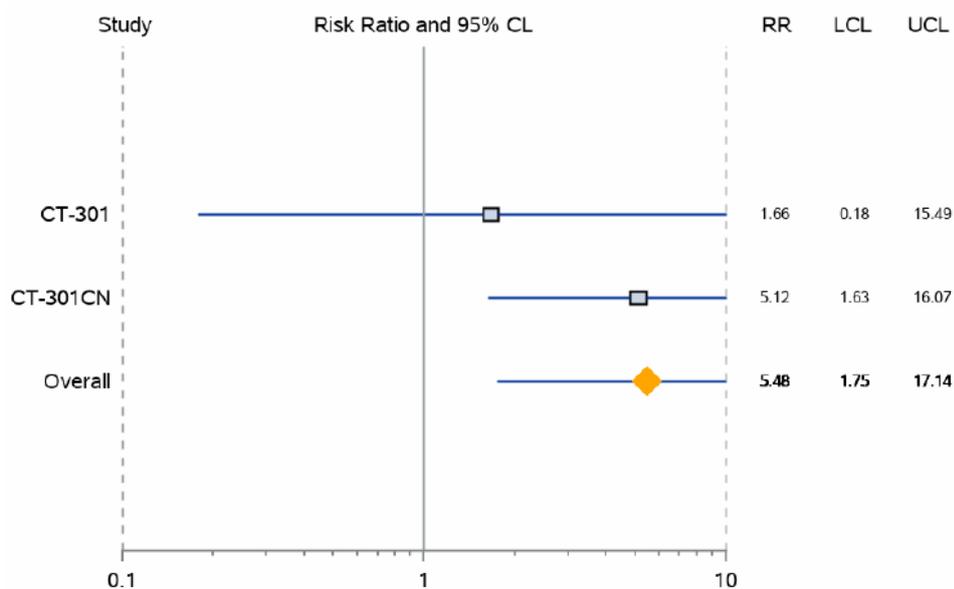


Abbildung 4-15: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstest zeigen, für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ keinen Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN ($p = 0,634$; $I^2 = 0\%$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß ist entsprechend gerechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für den Endpunkt „UE, die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind – Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ sind gleichgerichtet (Tabelle 4-63 und Abbildung 4-15). Innerhalb der Metaanalyse liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lonapegsomatropin vor (RR [95 %-KI]: 5,478 [1,751; 17,135]; $p = 0,003$).

Allerdings erfolgte die Erhebung des Endpunkts in den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedlich, weshalb der Endpunkt nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

SUE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Metaanalyse^b				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
<p>a: Ein $RR < 1$, $OR < 1$ und $RD < 0$ entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

In Tabelle 4-64 sind die Ergebnisse für SUE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten auf Basis der Metaanalyse dargestellt. Es traten keine SUE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Metaanalyse^b				
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.				
<p>a: Ein $RR < 1$, $OR < 1$ und $RD < 0$ entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

In Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse für schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auftraten auf Basis der Metaanalyse dargestellt. Es traten keine schweren UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Als UE von besonderem Interesse wurden in den Studien heiGHt und CT-301-CN Reaktionen an der Injektionsstelle (inklusive des Zustands der Injektionsstelle sowie Schmerzen an der Injektionsstelle) definiert.

UE von besonderem Interesse (gesamt)**Zustand der Injektionsstelle (gesamt)**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Rötung				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	24/105 (22,9)	8,3413 [1,8619; 37,3690]	6,3224 [1,5652; 25,5389]	0,1912 [0,0983; 0,2841]
tägliches Somatropin	2/56 (3,6)	0,0015		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	7/100 (7,0)	0,7226 [0,2178; 2,3975]	0,7420 [0,2474; 2,2252]	-0,0243 [-0,1176; 0,0689]
tägliches Somatropin	5/53 (9,4)	0,5954		
Blutergüsse				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	0,5474 [0,0347; 8,6271]	0,5474 [0,0358; 8,3729]	-0,0081 [-0,0479; 0,0317]
tägliches Somatropin	1/56 (1,8)	0,6603		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	4/100 (4,0)	1,0625 [0,1882; 5,9993]	1,0600 [0,2007; 5,5994]	0,0023 [-0,0618; 0,0664]
tägliches Somatropin	2/53 (3,8)	0,9454		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schwellungen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	6/105 (5,7)	7,4161 [0,4076; 134,9177]	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0566 [0,0124; 0,1008]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,0699		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	5/100 (5,0)	0,5053 [0,1395; 1,8305]	0,5300 [0,1606; 1,7492]	-0,0443 [-0,1339; 0,0452]
tägliches Somatropin	5/53 (9,4)	0,2926		
Andere				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	5/105 (4,8)	3,1424 [0,3526; 28,0041]	2,9932 [0,3562; 25,1561]	0,0475 [0,0068, 0,0883]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,0995		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	2/100 (2,0)	0,2500 [0,0442; 1,4125]	0,2650 [0,0502; 1,3999]	-0,0555 [-0,1317; 0,0208]
tägliches Somatropin	4/53 (7,5)	0,0936		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>				

heiGHt

In Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse für die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle“ dargestellt. Für die meisten UE von besonderem Interesse in der Kategorie Zustand der Injektionsstelle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie heiGHt traten bei 22,9 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 3,6 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, Rötungen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Lonapeg-somatropin (RR [95 %-KI]: 6,3224 [1,5652; 25,5389]; $p = 0,0015$).

CT-301-CN

Die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle“ sind in Tabelle 4-66 dargestellt. Innerhalb der Studie CT-301-CN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schmerzen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	76/105 (72,4)	1,4626 [0,7314; 2,9250]	1,1280 [0,8970; 1,4185]	0,0821 [-0,0699; 0,2342]
tägliches Somatropin	36/56 (64,3)		0,2815	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	23/100 (23,0)	1,9624 [0,7808; 4,9321]	1,7409 [0,7999; 3,7891]	0,0979 [-0,0251; 0,2208]
tägliches Somatropin	7/53 (13,2)		0,1495	
Jucken				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	35/105 (33,3)	1,3605 [0,6646; 2,7851]	1,2414 [0,7439; 2,0716]	0,0646 [-0,0824; 0,2117]
tägliches Somatropin	15/56 (26,8)		0,4003	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	9/100 (9,0)	0,6584 [0,2346; 1,8480]	0,6818 [0,2659; 1,7484]	-0,0421 [-0,1507; 0,0665]
tägliches Somatropin	7/53 (13,2)		0,4209	
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>				

In Tabelle 4-67 sind die Ereignisse für die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle“ dargestellt. Sowohl für Schmerzen als auch für Jucken zeigte sich innerhalb der Studien heiGHt und CT-301-CN kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad

Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Rötung				
Mild				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	23/105 (21,9)	7,8609 [1,7522; 35,2672]	6,0599 [1,4963; 24,5423]	0,1817 [0,0898; 0,2737]
tägliches Somatropin	2/56 (3,6)	0,0022		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	6/100 (6,0)	0,6128 [0,1779; 2,1105]	0,6360 [0,2036; 1,9869]	-0,0343 [-0,1258; 0,0571]
tägliches Somatropin	5/53 (9,4)	0,4355		
Moderat				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	1,6038 [0,0639; 40,2280]	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,0094 [-0,0091; 0,0279]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,4687		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	1/100 (1,0)	1,6131 [0,0646; 40,2837]	1,6040 [0,0665; 38,7055]	0,0100 [-0,0095; 0,0295]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,4666		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schwer				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine Rötungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (0,0)	In der Studie traten keine Rötungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)			
Blutergüsse				
Mild				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	0,5474 [0,0347; 8,6271]	0,5474 [0,0358; 8,3729]	-0,0081 [-0,0479; 0,0317]
tägliches Somatropin	1/56 (1,8)	0,6603		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	4/100 (4,0)	2,1667 [0,2360; 19,8923]	2,1200 [0,2431; 18,4908]	0,0211 [-0,0319; 0,0742]
tägliches Somatropin	1/53 (1,9)	0,4856		
Moderat				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine Blutergüsse auf, die als moderat eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (0,0)	0,1741 [0,0070; 4,3493]	0,1782 [0,0074; 4,3006]	-0,0189 [-0,0555; 0,0178]
tägliches Somatropin	1/53 (1,9)	0,1696		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schwer				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine Blutergüsse auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (0,0)	In der Studie traten keine Blutergüsse auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)			
Schwellungen				
Mild				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	6/105 (5,7)	7,4161 [0,4076; 134,9177]	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0566 [0,0124; 0,1008]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,0699		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	5/100 (5,0)	0,5053 [0,1395; 1,8305]	0,5300 [0,1606; 1,7492]	-0,0443 [-0,1339; 0,0452]
tägliches Somatropin	5/53 (9,4)	0,2926		
Moderat				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine Schwellungen auf, die als moderat eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (100,0)	In der Studie traten keine Schwellungen auf, die als moderat eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)			

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schwer				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine Schwellungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (100,0)	In der Studie traten keine Schwellungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)			
Andere^f				
Mild				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	5/105 (4,8)	3,1424 [0,3526; 28,0041]	2,9932 [0,3526; 25,1561]	0,0475 [0,0068, 0,0883]
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)	0,0995		
Moderat				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine anderen UE von besonderem Interesse auf, die als moderat eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			
Schwer				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	0/105 (0,0)	In der Studie traten keine anderen UE von besonderem Interesse auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0/56 (0,0)			

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] ^d
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>				

heiGHt

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle“ nach Schweregrad dargestellt. Für die meisten UE von besonderem Interesse in der Kategorie Zustand der Injektionsstelle zeigten sich für keinen der Schweregrade ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie heiGHt traten bei 21,9 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 3,6 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, milde Rötungen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 6,0599 [1,4963; 24,5423]; p = 0,0022).

CT-301-CN

Die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle“ nach Schweregrad sind in Tabelle 4-68 dargestellt. Innerhalb der 52-wöchigen Studie CT-301-CN traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
Schmerzen				
Tut etwas weh				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	29/105 (27,6)	1,5581 [0,7103; 3,4178]	1,4041 [0,7607; 2,5918]	0,0795 [-0,0553; 0,2143]
tägliches Somatropin	11/56 (19,6)		0,2690	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	14/100 (14,0)	1,9913 [0,6222; 6,3731]	1,8554 [0,6425; 5,3585]	0,0646 [-0,0340; 0,1632]
tägliches Somatropin	4/53 (7,5)		0,2410	
Tut etwas mehr weh				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	19/105 (18,1)	1,3210 [0,5416; 3,2219]	1,2695 [0,5869; 2,7462]	0,0383 [-0,0803; 0,1569]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)		0,5383	
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	4/100 (4,0)	0,6944 [0,1496; 3,2233]	0,7063 [0,1638; 3,0465]	-0,0166 [-0,0897; 0,0565]
tägliches Somatropin	3/53 (5,7)		0,6420	
Tut noch mehr weh				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	6/105 (5,7)	0,3605 [0,1155; 1,1256]	0,4084 [0,1522; 1,0956]	-0,0843 [-0,1850; 0,0164]
tägliches Somatropin	8/56 (14,3)		0,0687	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	1/100 (1,0)	1,6435 [0,0650; 41,5450]	1,6271 [0,0682; 38,7977]	0,0101 [-0,0095; 0,0296]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,4647		
Tut sehr weh				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	13/105 (12,4)	2,4956 [0,6955; 9,2203]	2,2900 [0,6862; 7,6417]	0,0695 [-0,0164; 0,1554]
tägliches Somatropin	3/56 (5,4)	0,1605		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	3/100 (3,0)	2,1635 [0,2329; 20,0987]	2,1161 [0,2399; 18,6653]	0,0299 [-0,0035; 0,0633]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,2060		
Tut am meisten weh				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	9/105 (8,6)	0,7861 [0,2648; 2,3335]	0,8040 [0,2998; 2,1560]	-0,0209 [-0,1179; 0,0762]
tägliches Somatropin	6/56 (10,7)	0,6659		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	1/100 (1,0)	1,6265 [0,0636; 41,5922]	1,6047 [0,0681; 37,8342]	0,0099 [-0,0095; 0,0294]
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)	0,4692		
Jucken				
Juckt ein bisschen				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	31/105 (29,5)	2,1655 [0,9505; 4,9334]	1,8345 [0,9368; 3,5926]	0,1339 [0,0034; 0,2643]
tägliches Somatropin	9/56 (16,1)	0,0623		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
		OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	7/100 (7,0)	0,6041 [0,1981; 1,8428]	0,6188 [0,2145; 1,7851]	-0,0433 [-0,1444; 0,0578]
tägliches Somatropin	6/53 (11,3)	0,3639		
Juckt noch mehr				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	1/105 (1,0)	0,1237 [0,0134; 1,1438]	0,1320 [0,0150; 1,1649]	-0,0620 [-0,1319; 0,0079]
tägliches Somatropin	4/56 (7,1)	0,0317		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	2/100 (2,0)	1,0630 [0,0942; 11,9963]	1,0620 [0,0977; 11,5423]	0,0012 [-0,0446; 0,0469]
tägliches Somatropin	1/53 (1,9)	0,9608		
Juckt am meisten				
heiGHt				
Lonapegsomatropin	3/105 (2,9)	0,7936 [0,1298; 4,8527]	0,7987 [0,1382; 4,6151]	-0,0072 [-0,0656; 0,0512]
tägliches Somatropin	2/56 (3,6)	0,8022		
CT-301-CN				
Lonapegsomatropin	0/100 (0,0)	In der Studie trat kein Jucken auf, das dem Schweregrad „juckt am meisten“ zugeordnet wurde.		
tägliches Somatropin	0/53 (0,0)			
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>				

heiGHt

In Tabelle 4-69 sind die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle“ nach Schweregrad dargestellt. Innerhalb der Studie heiGHt trat bei 1,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und bei 7,1 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, ein Jucken auf, das dem Schweregrad „juckt noch mehr“ zugeordnet wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 0,1320 [0,0150; 1,1649]; $p = 0,0317$). Für alle weiteren UE von besonderem Interesse in der Kategorie Schmerzen an der Injektionsstelle zeigten sich für keinen der Schweregrade statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

CT-301-CN

Die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle“ nach Schweregrad sind in Tabelle 4-69 dargestellt. Innerhalb der Studie CT-301-CN traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plots grafisch dargestellt und beschrieben.

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.

UE von besonderem Interesse (gesamt)**Zustand der Injektionsstelle (gesamt)**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Rötung				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c $p = 0,013$; $I^2 = 84 \%$		
Lonapegsomatropin	15,1 [10,8; 20,7]	2,533 [1,093; 5,868]	2,356 [1,065; 5,213]	0,087 [0,019; 0,155]
tägliches Somatropin	6,4 [3,1; 12,9]		0,034	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Blutergüsse				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,676; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	2,4 [1,0; 5,7]	0,881 [0,206; 3,777]	0,885 [0,216; 3,618]	-0,003 [-0,040; 0,034]
tägliches Somatropin	2,8 [0,9; 8,2]	0,865		
Schwellungen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,074; I ² = 69 %		
Lonapegsomatropin	5,4 [3,0; 9,4]	1,177 [0,399; 3,474]	1,169 [0,416; 3,281]	0,008 [-0,042; 0,058]
tägliches Somatropin	4,6 [1,9; 10,5]	0,767		
Andere				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,052; I ² = 74 %		
Lonapegsomatropin	3,4 [1,6; 7,0]	0,929 [0,269; 3,212]	0,930 [0,276; 3,133]	-0,003 [-0,046; 0,041]
tägliches Somatropin	3,7 [1,4; 9,4]	0,907		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

Rötung

Der p-Wert und das I² des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Rötung“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestand (p = 0,013; I² = 84 %), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

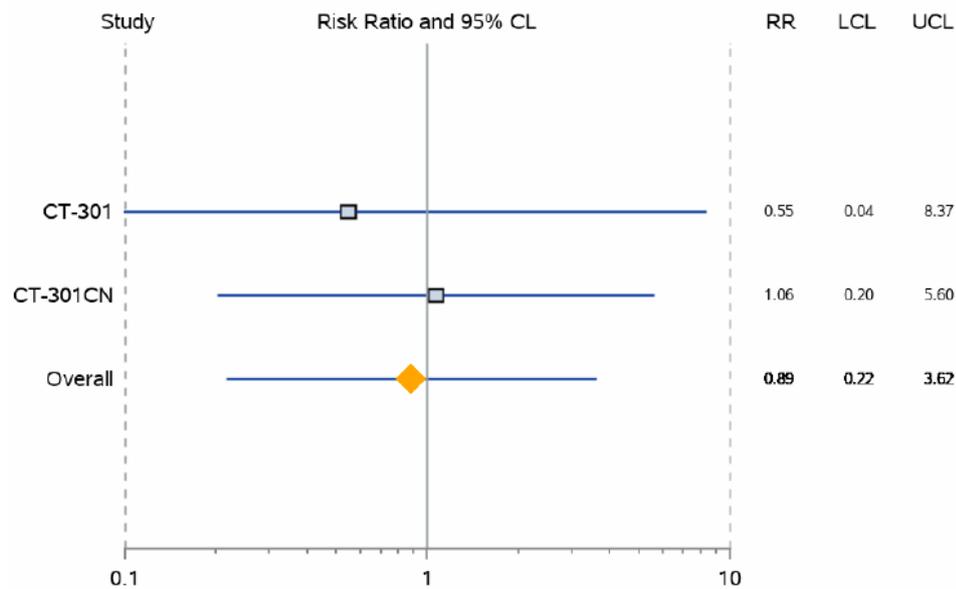
Blutergüsse

Abbildung 4-16: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse“ zu Woche 52 ($p = 0,676$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudien-ergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Blutergüsse“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-70 und Abbildung 4-16). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,885 [0,216; 3,618]; $p = 0,865$).

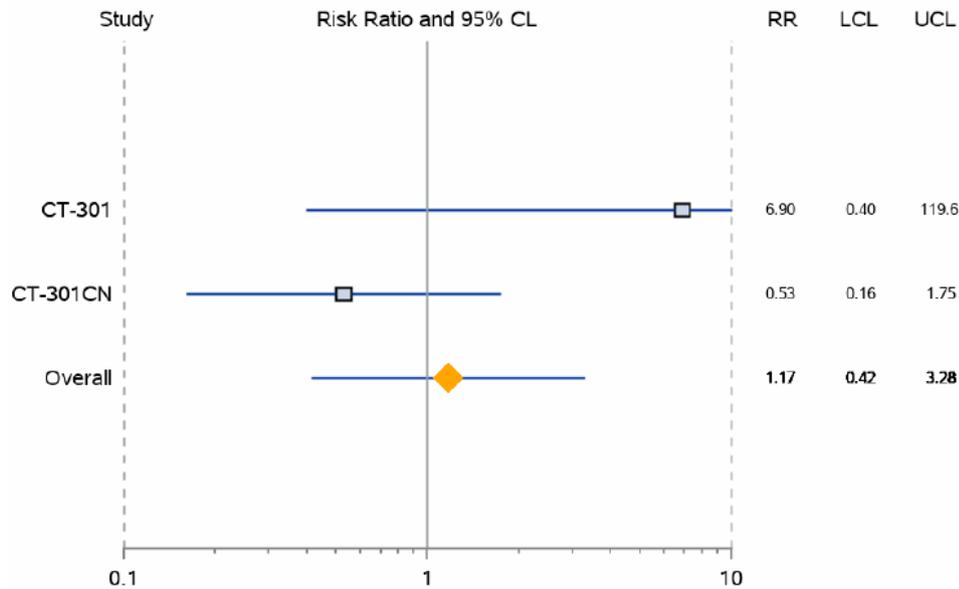
Schwellungen

Abbildung 4-17: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen“ zu Woche 52 ($p = 0,074$; $I^2 = 69\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,169 [0,416; 3,281]; $p = 0,767$; Tabelle 4-70 und Abbildung 4-17).

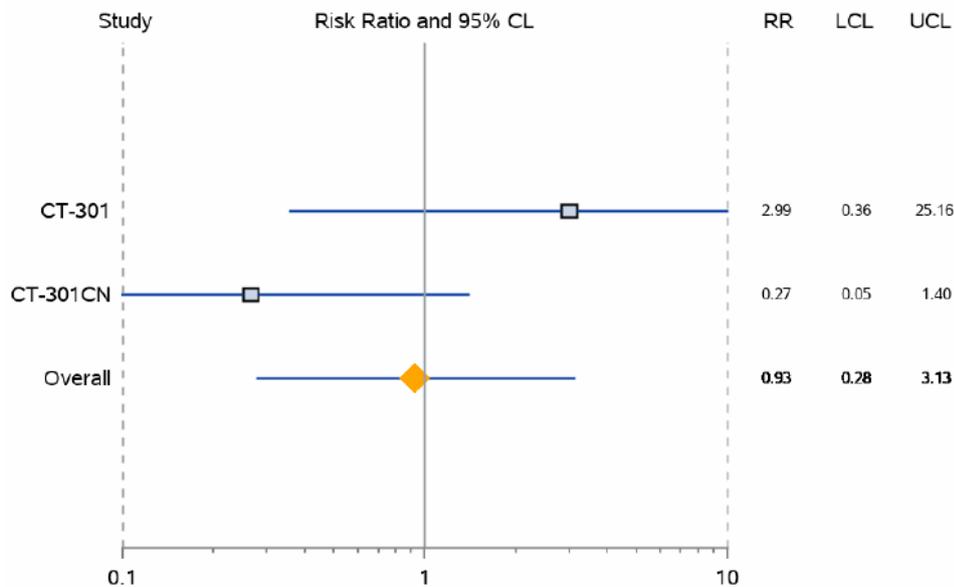
Andere

Abbildung 4-18: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Andere“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Andere“ zu Woche 52 ($p = 0,052$; $I^2 = 74\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,930 [0,276; 3,133]; $p = 0,907$; Tabelle 4-70 und Abbildung 4-18).

Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Schmerzen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,251; I ² = 24 %		
Lonapegsomatropin	48,3 [41,5; 55,1]	1,634 [0,942; 2,835]	1,226 [0,967; 1,555]	0,089 [-0,009; 0,188]
tägliches Somatropin	39,4 [30,7; 48,9]		0,092	
Jucken				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,265; I ² = 20 %		
Lonapegsomatropin	21,5 [16,4; 27,6]	1,087 [0,603; 1,960]	1,065 [0,683; 1,661]	0,013 [-0,078; 0,105]
tägliches Somatropin	20,2 [13,7; 28,8]		0,781	
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

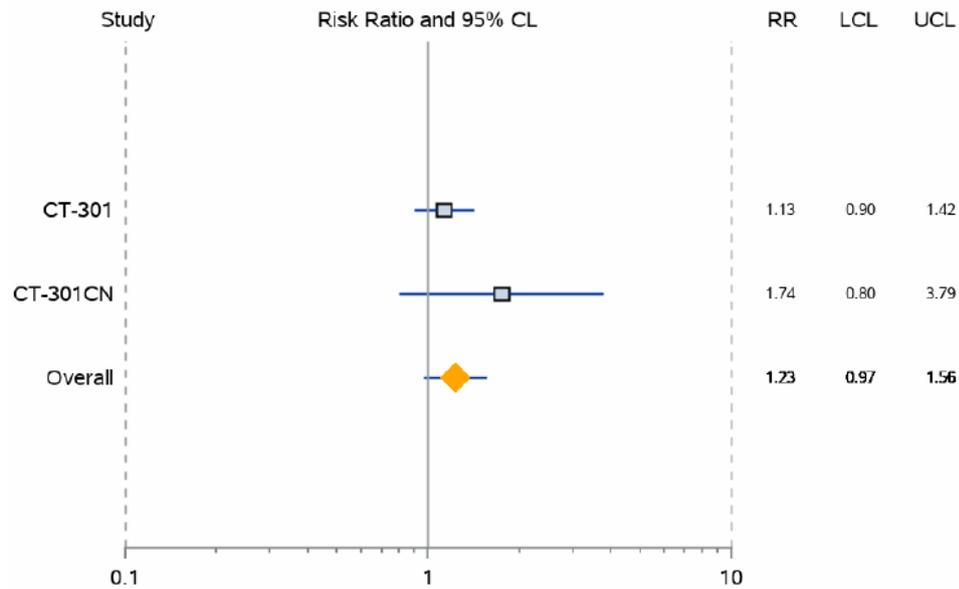
Schmerzen

Abbildung 4-19: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen“ zu Woche 52 ($p = 0,251$; $I^2 = 24\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-71 und Abbildung 4-19). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,226 [0,967; 1,555]; $p = 0,092$).

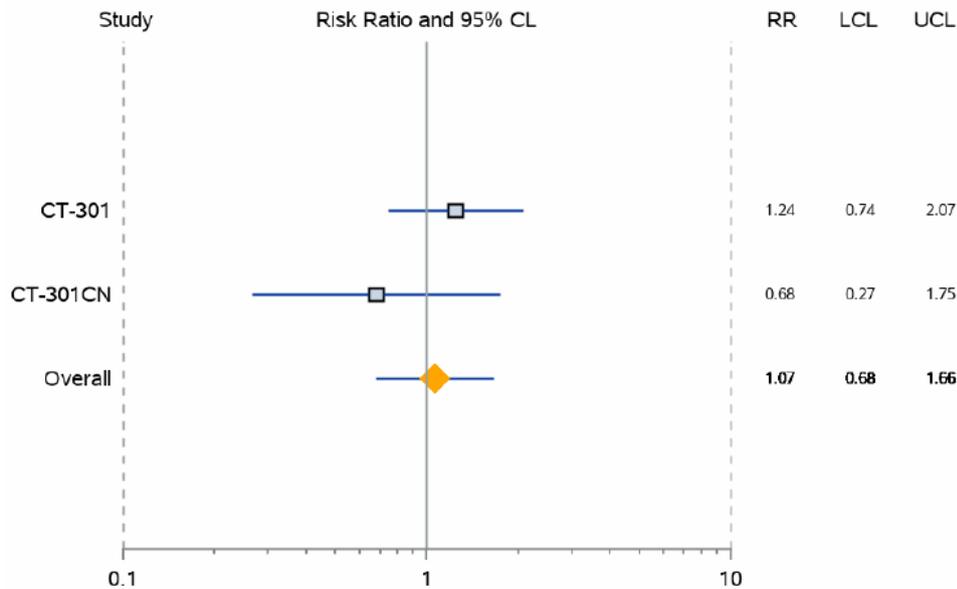
Jucken

Abbildung 4-20: Metaanalyse (Forest-Plot) für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken“ zu Woche 52 ($p = 0,265$; $I^2 = 20\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,065 [0,683; 1,661]; $p = 0,781$; Tabelle 4-67 und Abbildung 4-20).

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad**Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Rötung				
Mild				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,010; I ² = 85 %		
Lonapegsomatropin	14,1 [10,0; 19,6]	2,533 [1,093; 5,868]	2,356 [1,065; 5,213]	0,087 [0,019; 0,155]
tägliches Somatropin	6,4 [3,1; 12,9]		0,053	
Moderat				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	1,0 [0,2; 3,8]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,010 [-0,004; 0,023]
tägliches Somatropin	0,0		NA	
Schwer				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	0,0	In den Studien traten keine Rötungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0,0			
Blutergüsse				
Mild				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,438; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	2,4 [1,0; 5,7]	1,336 [0,255; 7,001]	1,328 [0,262; 6,733]	0,006 [-0,027; 0,039]
tägliches Somatropin	1,8 [0,5; 7,0]		0,732	

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Moderat				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 1,000; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	0,0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,009 [-0,027; 0,009]
tägliches Somatropin	0,9 [0,1; 6,2]	NA		
Schwer				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	0,0	In den Studien traten keine Blutergüsse auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0,0			
Schwellungen				
Mild				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,074; I ² = 69 %		
Lonapegsomatropin	5,4 [3,0; 9,4]	1,177 [0,399; 3,474]	1,169 [0,416; 3,281]	0,008 [-0,042; 0,058]
tägliches Somatropin	4,6 [1,9; 10,5]	0,767		
Moderat				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	0,0	In den Studien traten keine Schwellungen auf, die als moderat eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0,0			
Schwer				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = NA; I ² = NA		
Lonapegsomatropin	0,0	In den Studien traten keine Schwellungen auf, die als schwer eingestuft wurden.		
tägliches Somatropin	0,0			

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Andere^d				
Metaanalyse^b				
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem $I^2 \geq 75$ %.</p> <p>d: 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 keine Darstellung auf Ebene der Metaanalyse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

Rötung

Rötung (mild)

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Rötung (mild)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN besteht ($p = 0,010$; $I^2 = 85$ %), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Rötung (moderat)

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine Berechnung des RR und des OR nicht möglich. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des RD.

Moderate Rötungen traten innerhalb der Metaanalyse bei 1,0 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm auf. Im Vergleichsarm, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten, traten keine Ereignisse auf. Das RD [95 %-KI] für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen beträgt 0,010 [-0,004; 0,023].

Rötung (schwer)

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Rötungen auf, die als schwer eingestuft wurden.

Blutergüsse

Blutergüsse (mild)

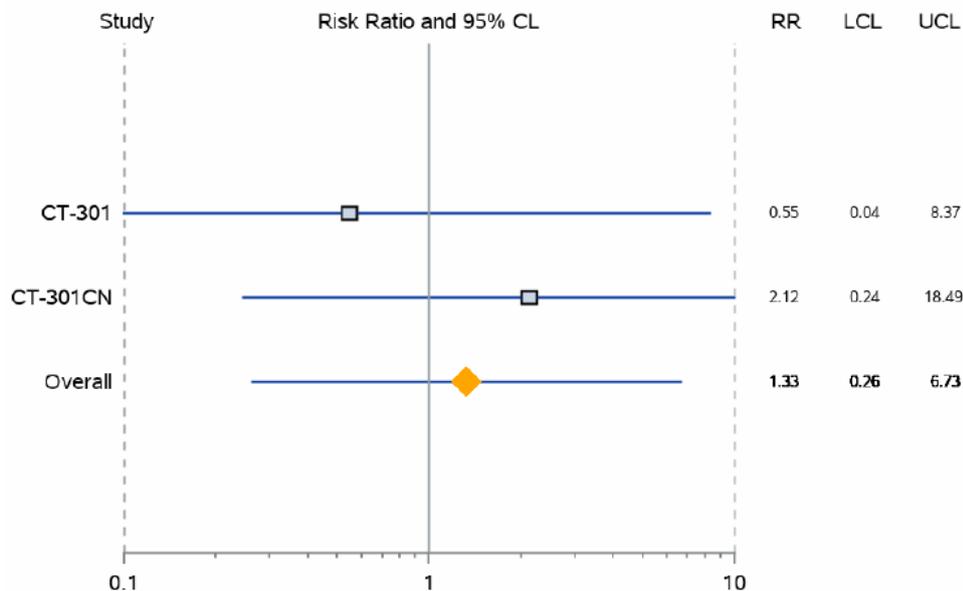


Abbildung 4-21: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Blutergüsse (mild)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Blutergüsse (mild)“ zu Woche 52 ($p = 0,438$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,328 [0,262; 6,733]; $p = 0,732$; Tabelle 4-72 und Abbildung 4-21).

Blutergüsse (moderat)

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine Berechnung des RR und des OR nicht möglich. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des RD.

Moderate Blutergüsse traten innerhalb der Metaanalyse bei 0,9 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatotropin erhielten, auf. Im Lonapegsomatropin-Arm traten keine Ereignisse auf. Das RD [95 %-KI] für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen beträgt -0,009 [-0,027; 0,009].

Blutergüsse (schwer)

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Blutergüsse auf, die als schwer eingestuft wurden.

Schwellungen

Schwellungen (mild)

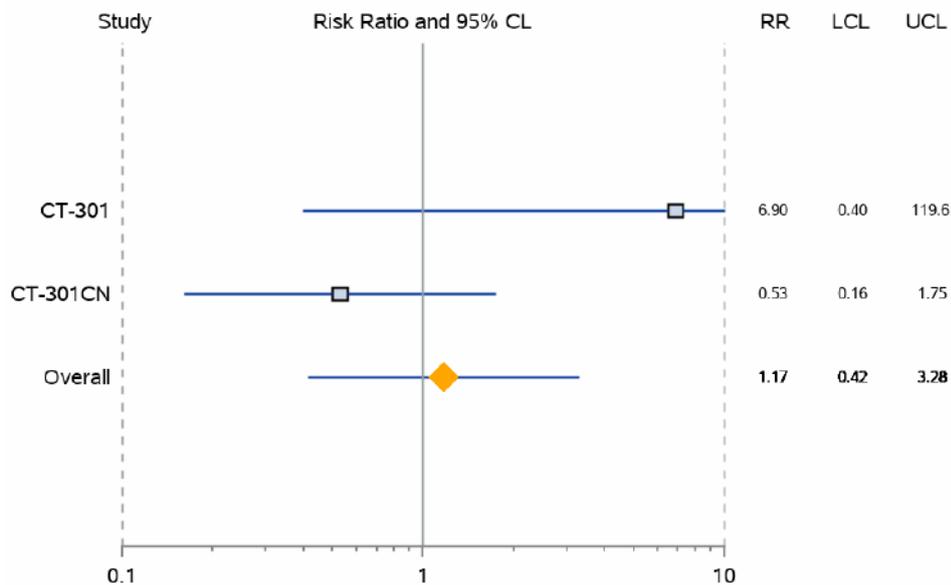


Abbildung 4-22: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schwellungen (mild)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schwellungen (mild)“ zu Woche 52 ($p = 0,074$; $I^2 = 69\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,169 [0,416; 3,281]; $p = 0,767$; Tabelle 4-72 und Abbildung 4-22).

Schwellungen (moderat)

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Schwellungen auf, die als moderat eingestuft wurden.

Schwellungen (schwer)

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Schwellungen auf, die als schwer eingestuft wurden.

Andere

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 keine Darstellung auf Ebene der Metaanalyse.

Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Schmerzen				
Tut etwas weh				
Metaanalyse ^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,656; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	21,0 [15,9; 27,1]	1,692 [0,883; 3,241]	1,526 [0,896; 2,600]	0,072 [-0,012; 0,156]
tägliches Somatropin	13,8 [8,5; 21,6]	0,12		
Tut etwas mehr weh				
Metaanalyse ^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,487; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	11,2 [7,6; 16,3]	1,133 [0,524; 2,449]	1,114 [0,570; 2,174]	0,011 [-0,059; 0,081]
tägliches Somatropin	10,1 [5,7; 17,3]	0,752		
Tut noch mehr weh				
Metaanalyse ^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,414; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	3,4 [1,6; 7,0]	0,434 [0,150; 1,253]	0,466 [0,177; 1,229]	-0,039 [-0,093; 0,015]
tägliches Somatropin	7,3 [3,7; 14,0]	0,123		
Tut sehr weh				
Metaanalyse ^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,703; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	7,8 [4,8; 12,4]	3,103 [0,867; 11,100]	2,842 [0,858; 9,420]	0,051 [0,003; 0,098]
tägliches Somatropin	2,8 [0,9; 8,2]	0,088		

Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
Tut am meisten weh				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,675; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	4,9 [2,6; 8,8]	0,878 [0,304; 2,540]	0,889 [0,339; 2,331]	-0,006 [-0,057; 0,045]
tägliches Somatropin	5,5 [2,5; 11,7]		0,81	
Jucken				
Juckt ein bisschen				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,084; I ² = 67 %		
Lonapegsomatropin	18,5 [13,8; 24,5]	1,439 [0,749; 2,766]	1,349 [0,782; 2,327]	0,048 [-0,035; 0,131]
tägliches Somatropin	13,8 [8,5; 21,6]		0,282	
Juckt noch mehr				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 0,206; I ² = 38 %		
Lonapegsomatropin	1,5 [0,5; 4,4]	0,311 [0,073; 1,319]	0,319 [0,077; 1,316]	-0,031 [-0,074; 0,011]
tägliches Somatropin	4,6 [1,9; 10,5]		0,114	
Juckt am meisten				
Metaanalyse^b		Heterogenitätstest ^c p = 1,000; I ² = 0 %		
Lonapegsomatropin	1,5 [0,5; 4,4]	0,794 [0,129; 4,898]	0,800 [0,138; 4,648]	-0,004 [-0,034; 0,026]
tägliches Somatropin	1,8 [0,5; 7,0]		0,804	
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>				

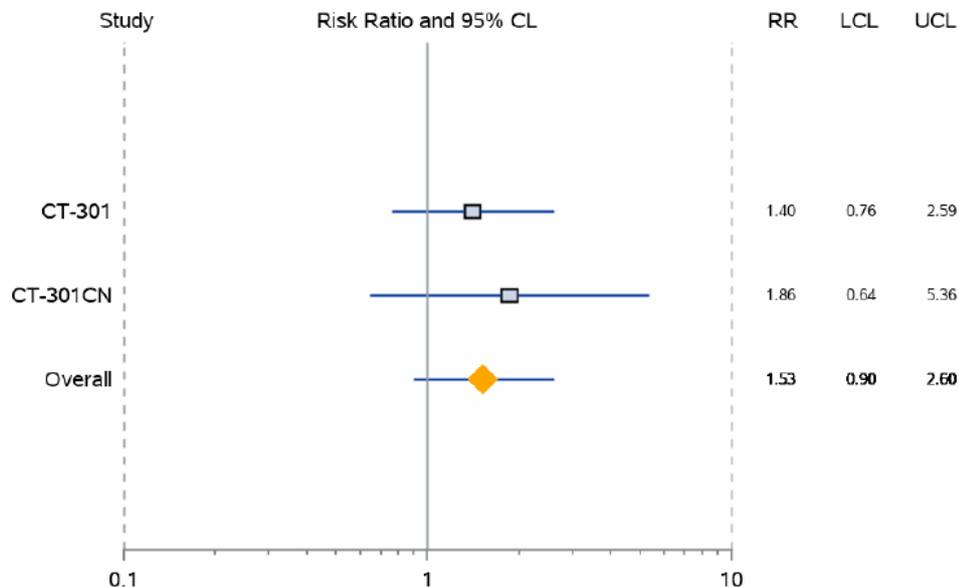
*Schmerzen*Schmerzen (tut etwas weh)

Abbildung 4-23: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas weh)“ zu Woche 52 ($p = 0,656$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudien-ergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas weh)“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-23). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,526 [0,896; 2,600]; $p = 0,12$).

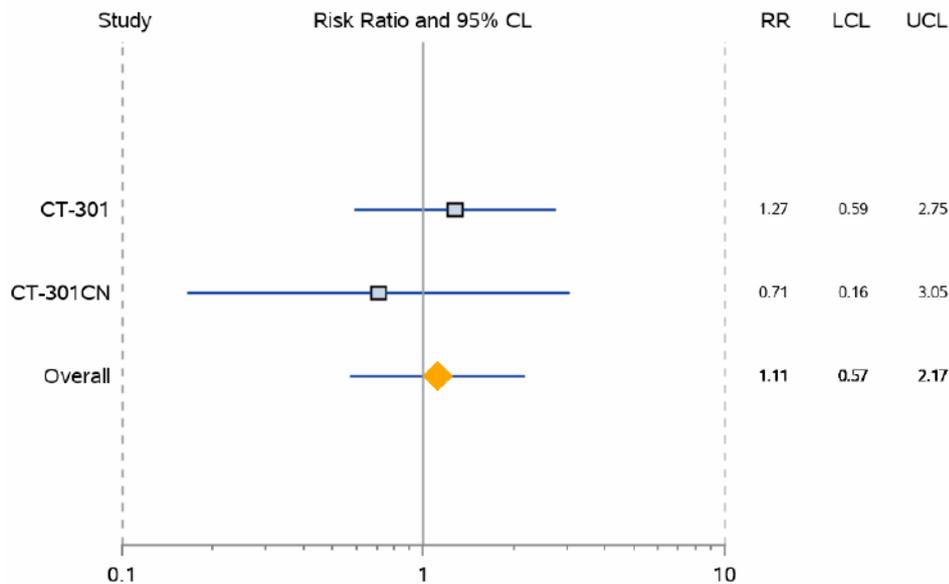
Schmerzen (tut etwas mehr weh)

Abbildung 4-24: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ zu Woche 52 ($p = 0,487$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,114 [0,570; 2,174]; $p = 0,752$; Tabelle 4-73 und Abbildung 4-24).

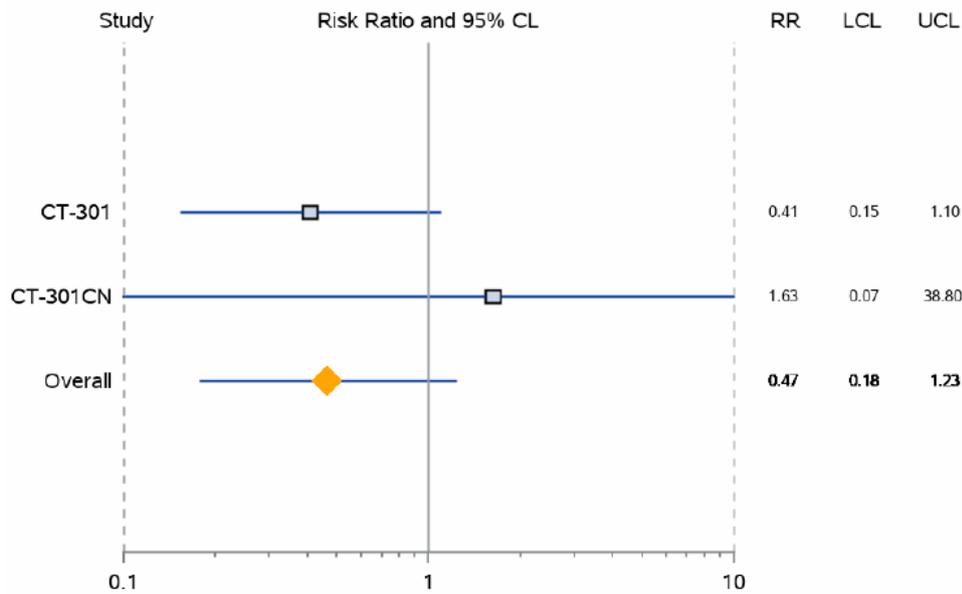
Schmerzen (tut noch mehr weh)

Abbildung 4-25: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut noch mehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut noch mehr weh)“ zu Woche 52 ($p = 0,414$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,466 [0,177; 1,229]; $p = 0,123$; Tabelle 4-73 und Abbildung 4-25).

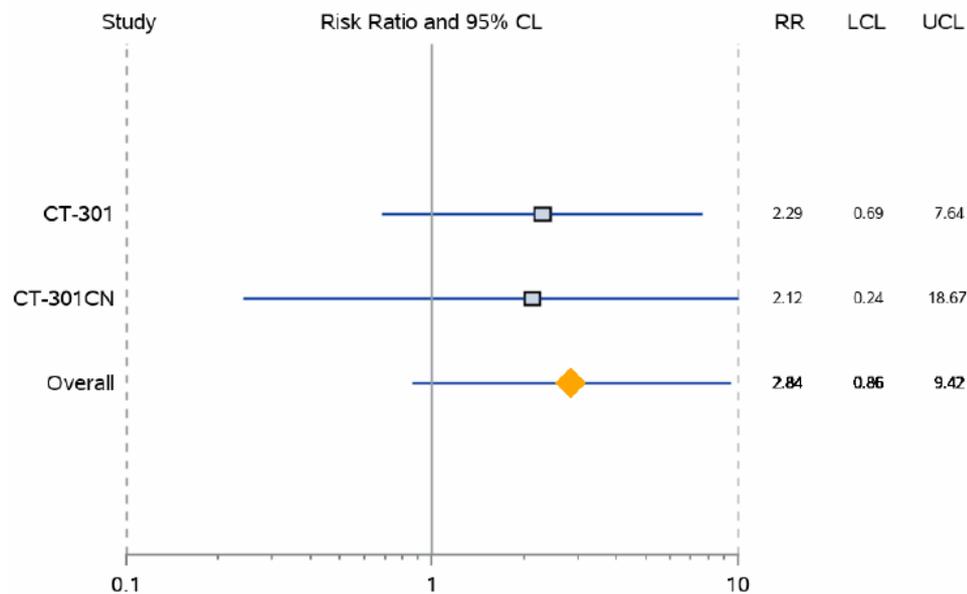
Schmerzen (tut sehr weh)

Abbildung 4-26: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut sehr weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut sehr weh)“ zu Woche 52 ($p = 0,703$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Einzelstudien-ergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut sehr weh)“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-26). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,842 [0,858; 9,420]; $p = 0,088$).

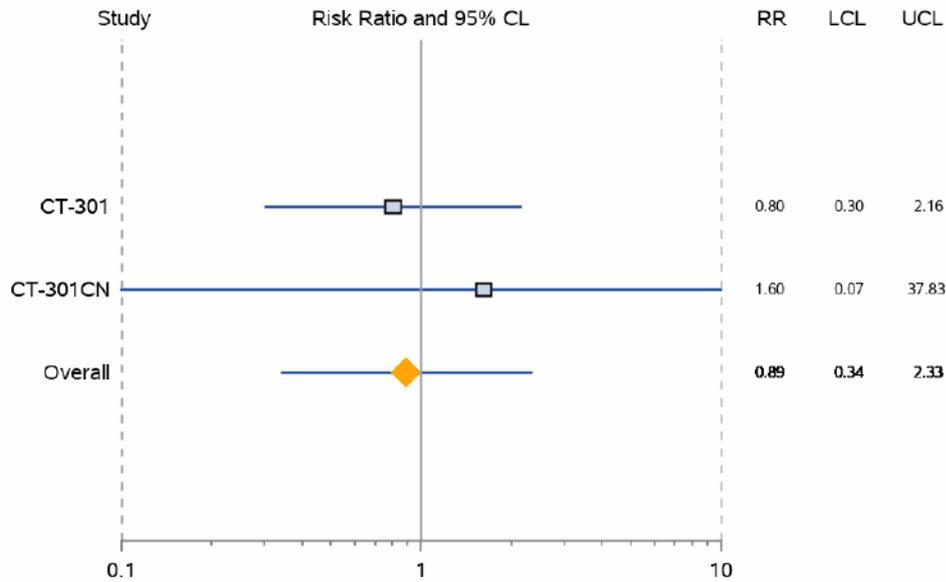
Schmerzen (tut am meisten weh)

Abbildung 4-27: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut am meisten weh)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Schmerzen (tut am meisten weh)“ zu Woche 52 ($p = 0,675$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,889 [0,339; 2,331]; $p = 0,81$; Tabelle 4-73 und Abbildung 4-27).

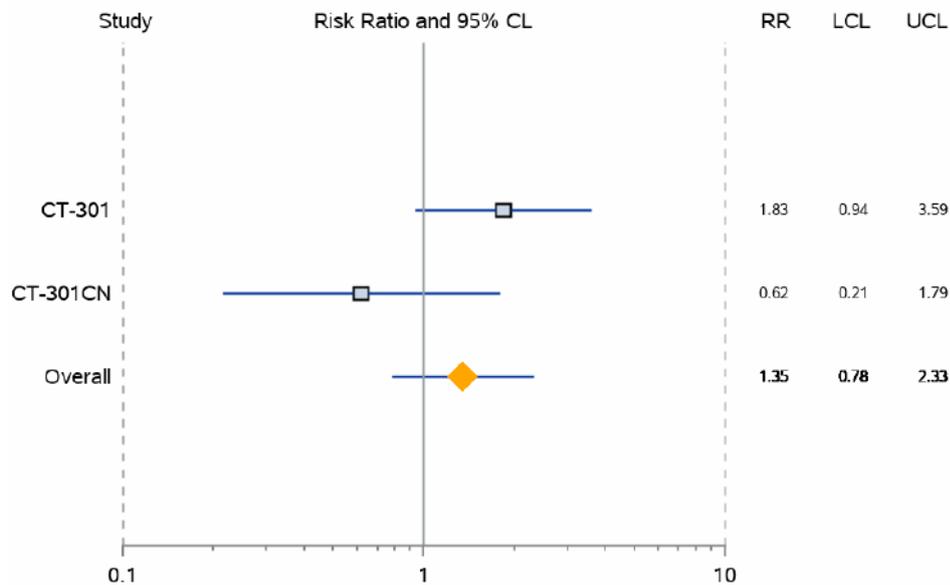
*Jucken*Jucken (juckt ein bisschen)

Abbildung 4-28: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt ein bisschen)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt ein bisschen)“ zu Woche 52 ($p = 0,084$; $I^2 = 67\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,349 [0,782; 2,327]; $p = 0,282$; Tabelle 4-73 und Abbildung 4-28).

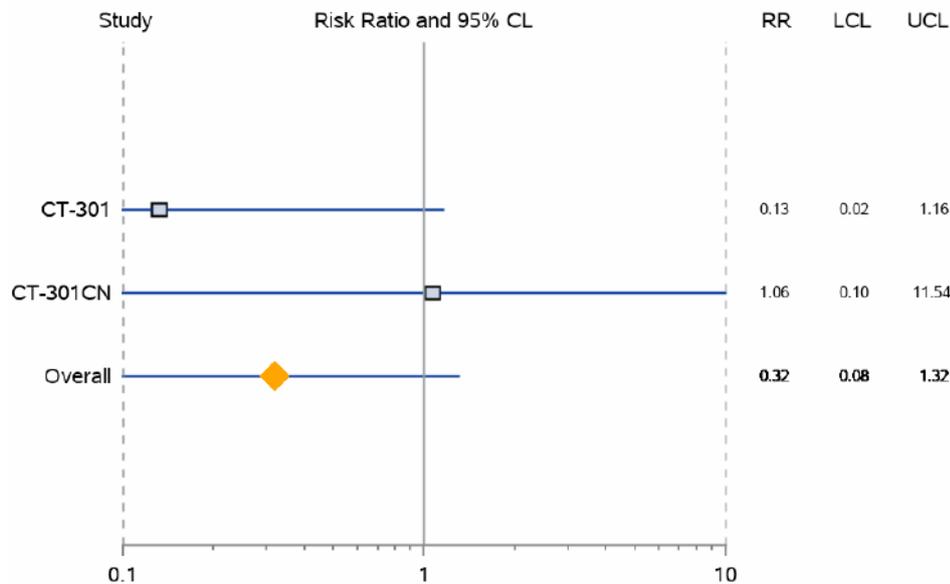
Jucken (juckt noch mehr)

Abbildung 4-29: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt noch mehr)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt noch mehr)“ zu Woche 52 ($p = 0,206$; $I^2 = 38\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Metaanalyse ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,319 [0,077; 1,316]; $p = 0,114$; Tabelle 4-73 und Abbildung 4-29).

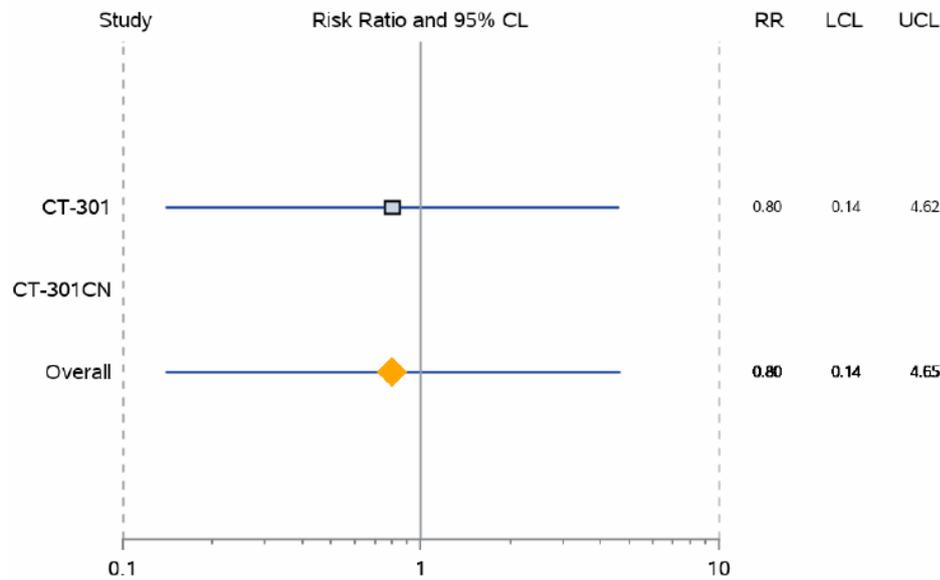
Jucken (juckt am meisten)

Abbildung 4-30: Metaanalyse (Forest-Plot) für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt am meisten)“ aus den Studien heiGHt und CT-301-CN zu Woche 52 (Safety-Population)

Quelle: [21]

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigen, dass für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt am meisten)“ zu Woche 52 ($p = 1,000$; $I^2 = 0\%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt. Die Ergebnisse der Studie heiGHt und Metaanalyse für die Safety-Population für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Jucken (juckt am meisten)“ zu Woche 52 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-30). Innerhalb der Studie CT-301-CN trat kein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist auf Ebene der Metaanalyse statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,800 [0,138; 4,648]; $p = 0,804$).

4.3.1.3.1.3.2 Immunogenität

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung der Immunogenität

Studie	Operationalisierung
heiGHt	<p>Erhebung</p> <p>Zur Beurteilung der Immunogenität wurden den Studienteilnehmern zu den Studienvisiten Blutproben entnommen. Dabei wurden die Blutproben aller Studienvisiten der Teilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper untersucht. Die Blutproben der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, wurden zu allen Studienvisiten auf Anti-hGH-Antikörper getestet. Eine Untersuchung auf Anti-mPEG-Antikörper erfolgte hingegen nur zum Screening und zu Visite 1 (Randomisierungsvisite), vor Erhalt der ersten Dosis, um den studienspezifischen Hintergrund vorab vorhandener Anti-mPEG-Antikörper näher zu charakterisieren.</p> <p>Die Blutproben wurden für die Teilnehmer beider Behandlungsarme jeweils nach den einzelnen Studienvisiten mittels vollständig validierter Methoden in zentralen Speziallabors auf das Vorhandensein von Anti-hGH-Antikörpern untersucht. Zur Untersuchung auf unter Behandlung aufgetretene Anti-mPEG-Antikörper wurden die Blutproben der Teilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms hingegen gesammelt und erst nach Ende des individuellen Behandlungszeitraums getestet, wenn alle Proben des jeweiligen Studienteilnehmers vorlagen. Darüber hinaus erfolgte nach dem Datenbankschluss eine post hoc Analyse der Blutproben der Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper.</p> <p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der Safety-Population. Die Safety-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Anti-hGH-Antikörpern einschließlich neutralisierender Antikörper in beiden Behandlungsarmen über 52 Wochen Inzidenz von unter Behandlung aufgetretenen Anti-mPEG-Antikörpern im Lonapegsomatropin-Arm über 52 Wochen Inzidenz von unter Behandlung aufgetretenen Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern im Lonapegsomatropin-Arm über 52 Wochen <p>dargestellte Effektmaße</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Safety-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%))
CT-301-CN	In der Studie wurden keine Daten zur Immunogenität erhoben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Immunogenität“ 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
heiGHt	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-301-CN	In der Studie wurden keine Daten zur Immunogenität erhoben.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: [5-8, 10-14, 17]						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie heiGHt wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch eingestuft.

Der Endpunkt „Immunogenität“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Blutproben der Studienteilnehmer wurden mittels vollständig validierter Methoden in zentralen Speziallabors auf das Vorhandensein von Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern untersucht. Die Untersuchung basierte auf einer quantitativen Methodik.

Um das Verzerrungspotential bei der Auswertung des Endpunkts zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Darüber hinaus handelt es sich bei den Ergebnissen der Antikörpertests um objektive Messgrößen, die nicht durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden können.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Immunogenität“ insgesamt als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Immunogenität“ (Safety-Population, heiGHt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Antikörpertyp Visite	heiGHt	
	Lonapegsomatropin N ^a = 105	tägliches Somatropin N ^a = 56
	n ^b /N ^a (%)	
Anti-hGH-Antikörper		
Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	104/105 (99,0)	55/56 (98,2)
positiv	2/104 (1,9)	1/55 (1,8)
negativ	100/104 (96,2)	53/55 (96,4)
unklar	2/104 (1,9)	1/55 (1,8)
Post Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	105/105 (100,0)	56/56 (100,0)
negativ	98/105 (93,3)	54/56 (96,4)
positiv	7/105 (6,7)	2/56 (3,6)
transient ^e	7/105 (6,7)	2/56 (3,6)
persistent ^d	0/105 (0,0)	0/56 (0,0)
behandlungsinduziert positiv	6/105 (5,7)	2/56 (3,6)
transient ^e	6/105 (5,7)	2/56 (3,6)
persistent ^d	0/105 (0,0)	0/56 (0,0)
behandlungsverstärkt positiv	1/105 (1,0)	0/56 (0,0)
transient ^e	1/105 (1,0)	0/56 (0,0)
persistent ^d	0/105 (0,0)	0/56 (0,0)
Neutralisierende Anti-hGH-Antikörper		
Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	3/105 (2,9)	1/56 (1,8)
positiv	0/3 (0,0)	0/1 (0,0)
negativ	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)

Antikörpertyp Visite	heiGHt	
	Lonapegsomatropin N ^a = 105	tägliches Somatropin N ^a = 56
	n ^b /N ^a (%)	
unklar	0/3 (0,0)	0/1 (0,0)
Post Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	9/105 (8,6)	3/56 (5,4)
negativ	9/9 (100,0)	3/3 (100,0)
positiv	0/9 (0,0)	0/3 (0,0)
transient ^c	0/9 (0,0)	0/3 (0,0)
persistent ^d	0/9 (0,0)	0/3 (0,0)
Anti-mPEG-Antikörper		
Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	104/105 (99,0)	NA
positiv	3/104 (2,9)	NA
negativ	101/104 (97,1)	NA
unklar	0/104 (0,0)	NA
Post Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	104/105 (99,0)	NA
negativ	102/104 (98,1)	NA
positiv	2/104 (1,9)	NA
transient ^c	2/104 (1,9)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA
behandlungsinduziert positiv	2/104 (1,9)	NA
transient ^c	2/104 (1,9)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA
behandlungsverstärkt positiv	0/104 (0,0)	NA
transient ^c	0/104 (0,0)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA

Antikörpertyp Visite	heiGHt	
	Lonapegsomatropin N ^a = 105	tägliches Somatropin N ^a = 56
	n ^b /N ^a (%)	
Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper		
Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	104/105 (99,0)	NA
positiv	0/104 (0,0)	NA
negativ	104/104 (100,0)	NA
unklar	0/104 (0,0)	NA
Post Baseline		
Studienteilnehmer mit vorhandenem Wert	104/105 (99,0)	1/56 (1,8) ^e
negativ	100/105 (96,2)	1/1 (100,0) ^e
positiv	4/104 (3,8)	NA
transient ^c	4/104 (3,8)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA
behandlungsinduziert positiv	4/104 (3,8)	NA
transient ^c	4/104 (3,8)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA
behandlungsverstärkt positiv	0/104 (0,0)	NA
transient ^c	0/104 (0,0)	NA
persistent ^d	0/104 (0,0)	NA
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. b: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. c: Antikörper, die nach der Behandlung nur zu einem einzigen Zeitpunkt nachgewiesen wurden, wurden als transiente Antikörperreaktion definiert. Zudem wurde eine Antikörperreaktion als transient definiert, wenn weniger als 16 Wochen zwischen dem ersten und dem letzten positiven Testergebnis lagen. d: Sofern zwischen dem ersten und dem letzten positiven Testergebnis mindestens 16 Wochen lagen, wurde die Antikörperreaktion als persistent definiert. e: Gemäß des CSPs war eine Testung auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper lediglich für Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms geplant. In Woche 13 wurde dennoch versehentlich ein Studienteilnehmer, der tägliches Somatropin erhielt, auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Aus Transparenzgründen wird das Ergebnis dieser Analyse ebenfalls dargestellt. NA: Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten wurden nicht auf Anti-mPEG-Antikörper und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [30]</p>		

Anti-hGH-Antikörper

Zu Baseline wurden 1,9 % der Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und 1,8 % der Studienteilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, positiv auf Anti-hGH-Antikörper getestet. Insgesamt sechs Studienteilnehmer (5,7 %) im Lonapegsomatropin-Arm und zwei Studienteilnehmer (3,6 %), die tägliches Somatropin erhielten, wiesen behandlungsinduzierte Anti-hGH-Antikörper auf. Bei einem Studienteilnehmer (1,0 %) kam es unter Lonapegsomatropin zu einem behandlungsverstärkten positiven Ergebnis bei der Testung auf Anti-hGH-Antikörper. In allen Fällen traten die positiven Testergebnisse für Anti-hGH-Antikörper transient auf.

Neutralisierende Anti-hGH-Antikörper

Im Rahmen der Studie heiGHt konnten sowohl bei Studienteilnehmern, die Lonapegsomatropin erhielten, als auch bei denen die tägliches Somatropin erhielten, keine neutralisierenden Anti-hGH-Antikörper detektiert werden.

Anti-mPEG-Antikörper

Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten, wurden auf Anti-mPEG-Antikörper getestet. Zu Baseline lag bei drei Studienteilnehmern (2,9 %) ein positiver Befund für Anti-mPEG-Antikörper vor. Bei zwei Studienteilnehmern (1,9 %) traten transient behandlungsinduzierte Anti-mPEG-Antikörper auf. Die Konzentrationen der nachgewiesenen Antikörper wurden als niedrig eingestuft (alle Titer waren ≤ 40 (das Vierfache der minimal erforderlichen Verdünnung)) [5]. Durch die Behandlung kam es nicht zu persistent auftretenden Anti-mPEG-Antikörpern.

Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper

Studienteilnehmer, die Lonapegsomatropin erhielten, wurden auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Zu Baseline lagen bei allen getesteten Studienteilnehmern negative Befunde vor. Bei vier Studienteilnehmern (3,8 %) traten transient behandlungsinduzierte Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper auf. Alle diese Proben waren negativ für neutralisierende Anti-hGH-Antikörper. Darüber hinaus wurden die Titer als niedrig eingestuft (≤ 320 (das 16-fache der minimal erforderlichen Verdünnung)) [5]. Durch die Behandlung kam es nicht zu persistent auftretenden Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern.

Gemäß des CSPs war eine Testung auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper lediglich für Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms geplant. In Woche 13 wurde dennoch versehentlich ein Studienteilnehmer, der tägliches Somatropin erhielt, auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Entsprechend der Erwartung lag hierbei ein negativer Befund vor.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 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 ¹⁶

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.

Für die Studien heiGHt und CT-301-CN waren die in Tabelle 4-77 aufgeführten Subgruppen a priori in den Studienunterlagen definiert und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Tabelle 4-77: Prädefinierte Subgruppenanalysen der Studien heiGHt und CT-301-CN

Subgruppe Ausprägung	heiGHt	CT-301-CN
Alter < 6 Jahre ≥ 6 Jahre	X	X
Geschlecht männlich weiblich	X	X
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 1) ≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml	X	X
Ätiologie und Ausmaß des GHD isoliert idiopathisch isoliert organisch (durch abnormes MRT) multipler Hypophysenhormondefekte	X	X ^a
<p>a: Eine der resultierenden Subgruppen umfasst weniger als zehn Studienteilnehmer. Entsprechend erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 8, 10]</p>		

Zusätzlich wurden für die Nutzenbewertung die in Tabelle 4-78 angegebenen Subgruppen post hoc definiert.

Tabelle 4-78: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppen

Subgruppe Ausprägung	heiGHt	CT-301-CN
Region Nordamerika Europa Rest der Welt	X	n.d. ^a
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 2) ≤ 8 ng/ml > 8 ng/ml	X	X
a: Die Studie CT-301-CN wurde ausschließlich in China durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]		

Um Ländereffekte gemäß den Vorgaben des G-BA zu analysieren, wurde für die Studie heiGHt die Subgruppe „Region“ post hoc für die Nutzenbewertung definiert. Zudem wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse für die Subgruppe „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline“ definiert. Bezüglich des für die Diagnose des GHD verwendeten Schwellenwertes im Rahmen eines hGH-Stimulationstests besteht kein internationaler Konsens. In Deutschland ist ein Schwellenwert von ≤ 8 ng/ml für die Diagnose des GHD etabliert [23]. Entsprechend wurde für die post hoc definierte Analyse eine Unterteilung in die Ausprägungsmerkmale ≤ 8 ng/ml und > 8 ng/ml vorgenommen.

In der nachfolgenden Tabelle 4-79 ist die Anzahl an Studienteilnehmern in den jeweiligen Subgruppen auf Ebene der Einzelstudien sowie der Metaanalyse gelistet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-79: Anzahl der Studienteilnehmer in den Subgruppen (ITT-Population)

Studie Subgruppe Merkmal	heiGHt		CT-301-CN		Metaanalyse	
	Lonapeg- somatropin (N = 105)	tägliches Somatropin (N = 56)	Lonapeg- somatropin (N = 100)	tägliches Somatropin (N = 53)	Lonapeg- somatropin (N = 205)	tägliches Somatropin (N = 109)
Alter						
< 6 Jahre	25	14	42	22	67	36
≥ 6 Jahre	80	42	58	31	138	73
Geschlecht						
männlich	86	46	87	45	173	91
weiblich	19	10	13	8	32	18
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 1)						
GH ≤ 5 ng/ml	37	21	25	13	62	34
GH > 5 ng/ml	68	35	75	40	143	75
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (Schwellenwert 2)						
GH ≤ 8 ng/ml	76	41	71	38	147	79
GH > 8 ng/ml	29	15	29	15	58	30
Ätiologie und Ausmaß des GHD						
isoliert idiopathisch	68	37	83	47	151	84
isoliert organisch (durch abnormes MRT)	19	9	14	5	33	14
multiple Hypophysenhormondefekte	18	10	3a	1a	21	11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Subgruppe Merkmal	heiGHt		CT-301-CN		Metaanalyse	
	Lonapeg- somatropin (N = 105)	tägliches Somatropin (N = 56)	Lonapeg- somatropin (N = 100)	tägliches Somatropin (N = 53)	Lonapeg- somatropin (N = 205)	tägliches Somatropin (N = 109)
Region						
Nordamerika	27	15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Europa	66	31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rest der Welt	12	10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
a: Eine der resultierenden Subgruppen umfasst weniger als zehn Studienteilnehmer. Entsprechend erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19-21]						

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 [18], das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossiers lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem entsprechendem Interaktions-p-Wert dargestellt. Die Subgruppenanalysen, die keinen signifikanten Interaktions-p-Wert aufweisen, werden detailliert in Anhang 4-G (heiGHt), Anhang 4-H (CT-301-CN) und Anhang 4-I (Metaanalyse) dargestellt.

Für die Durchführbarkeit der Subgruppenanalysen müssen zudem folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Studienteilnehmer umfassen.
- Für dichotome Ereignisse müssen in den resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse auftreten.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE – Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte der Nutzendimension Morbidität auf Basis der ITT-Population berechnet. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte die Auswertung auf Basis der Safety-Population.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Morbidität						
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit						
heiGHt	●	●	●	○	●	○
CT-301-CN	●	●	●	○	● ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	●	●	●	○	● ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.
Verträglichkeit						
UE (gesamt)						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	○	○	○	○	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
SUE						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	○	○	○	○	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.
Milde UE						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	○	○	○	○	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.
Moderate UE						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	○	○	○	○	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.
Schwere UE						
heiGHt	○	○	○	○	○	○
CT-301-CN	○	○	○	○	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	○	○	○	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
UE, die zum Therapieabbruch führten						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
UE, die zum Tod führten						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
UE von besonderem Interesse (gesamt)						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.
UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad)						
heiGHt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CT-301-CN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline	Ätiologie und Ausmaß des GHD	Region
Studie	(< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	(männlich vs. weiblich)	(≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	(≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	(isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	(Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
<p>a: Eine der resultierenden Subgruppen umfasst weniger als zehn Studienteilnehmer. Entsprechend erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie heiGHt und CT-301-CN sowie für die Metaanalyse

Endpunkt	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormonddefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Studie						
Morbidität						
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit						
heiGHt	0,0838	0,9800	0,9760	0,3660	0,9268	0,7557
CT-301-CN	0,3773	0,3453	0,4060	0,2764	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,302	0,313	0,878	0,834	0,451	n.d.
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)						
heiGHt	0,1977	0,1016	0,2569	0,4208	0,8826	0,8392
CT-301-CN	0,0449	0,6564	0,6365	0,3158	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,226	0,075	0,500	0,939	0,535	n.d.
Verträglichkeit						
UE (gesamt)						
heiGHt	0,9048	0,2803	0,9889	0,7655	0,2233	0,4024
CT-301-CN	0,7131	0,9722	0,9981	0,9768	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,681	0,868	0,636	0,491	0,644	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
SUE						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.
Milde UE						
heiGHt	0,8693	0,8933	0,1218	0,8259	0,6592	0,1552
CT-301-CN	0,9280	0,4007	0,9729	0,2213	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,812	0,500	0,359	0,291	0,897	n.d.
Moderate UE						
heiGHt	0,7077	0,2324	0,1335	0,4733	0,1968	0,3809
CT-301-CN	NA ^b	0,9723	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,754	0,208	0,365	0,871	0,668	n.d.
Schwere UE						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Studie						
UE, die zum Therapieabbruch führten						
heiGHt	Es traten keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten.					
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.
UE, die zum Tod führten						
heiGHt	Es traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
CT-301-CN	Es traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
Metaanalyse	Es traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
UE, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind^c						
<i>PT: Glukose im Blut erhöht</i>						
heiGHt	In der Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
CT-301-CN	0,7385	0,9733	0,3833	0,6475	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,929	0,220	0,454	0,623	0,318	n.d.
<i>PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht</i>						
heiGHt	In der Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
CT-301-CN	0,3202	0,3155	0,7014	0,9760	NA ^a	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Studie						
Metaanalyse	0,544	0,265	0,604	0,957	0,544	n.d.
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
heiGHt	In der Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	In der Metaanalyse trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
UE, die bei ≥ 1 % und ≥ 10 der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind^c						
PT: Glukose im Blut erhöht						
heiGHt	In der Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
CT-301-CN	0,7385	0,9733	0,3833	0,6475	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,929	0,220	0,454	0,623	0,318	n.d.
PT: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht						
heiGHt	In der Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.					
CT-301-CN	0,3202	0,3155	0,7014	0,9760	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,544	0,265	0,604	0,957	0,544	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt						
Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
SUE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
CT-301-CN	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
Metaanalyse	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind						
heiGHt	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
CT-301-CN	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
Metaanalyse	Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)						
Rötung (gesamt)						
heiGHt	0,9821	0,9729	0,9673	0,9797	0,9988	0,9948
CT-301-CN	NA ^b	0,8721	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,014	0,929	0,364	0,550	0,489	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Blutergüsse (gesamt)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.
Schwellungen (gesamt)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	0,942	NA ^b	0,395	0,519	n.d.
Andere (gesamt)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)						
Schmerzen (gesamt)						
heiGHt	0,1151	0,2159	0,0346	0,9793	0,0771	0,1473
CT-301-CN	0,9875	0,9710	0,2775	0,9760	NA ^a	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Metaanalyse	0,074	0,198	0,193	0,883	0,075	n.d.
Jucken (gesamt)						
heiGHt	0,4127	0,5300	0,7840	0,5453	0,4133	0,6897
CT-301-CN	NA ^b	0,9989	0,8471	0,3621	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,062	0,686	0,957	0,797	0,287	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)						
Rötung (mild)						
heiGHt	0,9735	0,9731	0,9674	0,9798	0,9988	0,9849
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,018	0,868	0,388	0,655	0,434	n.d.
Schwellungen (mild)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	0,942	NA ^b	0,395	0,519	n.d.
Für alle weiteren Kategorien des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle“ (nach Schweregrad) traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)						
Schmerzen (Tut etwas weh)						
heiGHt	0,6023	0,5047	0,2627	0,8227	0,6032	0,4460
CT-301-CN	0,5722	0,9767	0,0571	0,9985	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,837	0,325	0,065	0,933	0,438	n.d
Schmerzen (Tut etwas mehr weh)						
heiGHt	0,0622	0,5822	0,0411	0,4357	0,9777	0,9723
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,154	0,426	0,051	0,353	0,896	n.d
Schmerzen (Tut noch mehr weh)						
heiGHt	NA ^b	0,7728	NA ^b	0,3464	0,9146	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	0,815	NA ^b	0,470	0,462	n.d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Schmerzen (Tut sehr weh)						
heiGHt	0,9747	0,9769	NA ^b	0,0357	0,9993	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,751	0,989	0,374	0,126	0,824	n.d.
Schmerzen (Tut am meisten weh)						
heiGHt	0,2629	0,7437	0,2891	0,9626	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,420	0,695	0,256	0,873	0,780	n.d.
Jucken (Juckt ein bisschen)						
heiGHt	0,2328	0,7238	0,8785	0,3987	0,4846	0,4484
CT-301-CN	NA ^b	0,9988	0,9018	0,9751	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	0,023	0,630	0,797	0,791	0,553	n.d.
Jucken (Juckt noch mehr)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)	maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)	Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch vs. isoliert organisch vs. multiple Hypophysenhormondefekte)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Studie						
Jucken (Juckt am meisten)						
heiGHt	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
CT-301-CN	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^a	n.d.
Metaanalyse	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b	n.d.
a: Eine der resultierenden Subgruppen umfasst weniger als zehn Studienteilnehmer. b: In dieser Subgruppe traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf. c: Ergebnisse zu UE auf Ebene der SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Studienpopulation statistisch signifikant ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19-21]						

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität

Für die Studien heiGHt und CT-301-CN, sowie die Metaanalyse, wurden für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität fünf bzw. sechs Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation auf Ebene der Studie CT-301-CN. Für die Studie heiGHt sowie die Metaanalyse zeigen sich keine Belege für eine Effektmodifikation bezüglich der Endpunkte zur Morbidität. Da keine Häufungen von Effektmodifikationen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten waren, wird in der Gesamtschau nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, wenn in mindestens einer Studie oder in der Metaanalyse ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ aufgetreten ist.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)**Subgruppe: Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)**

Tabelle 4-82: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
		n ^a /N ^b	MW(SD)	n ^a /N ^b	MW (SD)	LS-MW ^c (SE)	LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)								
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)								
heiGHt Interaktionstest p = 0,1977^d								
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	25/25	-2,83 (0,694)	25/25	1,30 (0,467)	1,42 (0,096)	0,33 [0,073; 0,584] 0,0134	0,61 [-0,061; 1,277]
	tägliches Somatropin	14/14	-2,93 (0,793)	14/14	1,04 (0,372)	1,09 (0,123)		
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	80/80	-2,90 (0,892)	79/80	0,94 (0,476)	0,99 (0,042)	0,07 [-0,048; 0,194] 0,2345	0,15 [-0,229; 0,526]
	tägliches Somatropin	42/42	-3,20 (0,944)	41/42	0,87 (0,477)	0,92 (0,054)		
CT-301-CN Interaktionstest p = 0,0449^d								
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	42/42	-2,66 (0,622)	42/42	1,21 (0,400)	1,21 (0,093)	0,27 [0,079; 0,469] 0,0067	0,73 [0,199; 1,262]
	tägliches Somatropin	22/22	-2,50 (0,480)	22/22	0,92 (0,368)	0,94 (0,105)		
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	58/58	-2,62 (0,573)	56/58	0,83 (0,386)	0,84 (0,046)	0,10 [-0,032; 0,231] 0,1371	0,35 [-0,098; 0,795]
	tägliches Somatropin	31/31	-2,82 (0,692)	30/31	0,70 (0,359)	0,74 (0,059)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlung	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline LS-MW ^c (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
		n ^a /N ^b	MW(SD)	n ^a /N ^b	MW (SD)		LS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. c: LS-MW sowie LS-MWD wurden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, welches die Veränderung der standardisierten Körpergröße zu jeder Visite als abhängige Variable und die Behandlung, das Geschlecht als Faktoren berücksichtigt. Das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) sowie die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline sind als Kovariaten in das Modell eingegangen. d: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des ANCOVA-Modells bestimmt. Hierfür wurde ein zusätzlicher Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe hinzugefügt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [19, 20]</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels ANCOVA-Modell (ITT-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Baseline	Woche 52	Veränderung von Baseline	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin		
		MW [95 %-KI]	MW [95 %-KI]	LS-MW [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]	
Metaanalyse^a							Interaktionstest p = 0,226 ^b
Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)							
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)							
< 6 Jahre	Heterogenitätstest der Studien (p-Wert) ^c : 0,714						
	Lonapegsomatropin	-2,71 [-2,87; -2,56]	1,24 [1,14; 1,34]	1,31 [1,18; 1,44]	0,292 [0,137; 0,447]	0,684 [0,267; 1,100]	
	tägliches Somatropin	-2,58 [-2,76; -2,40]	0,97 [0,85; 1,09]	1,00 [0,85; 1,16]			
≥ 6 Jahre	Heterogenitätstest der Studien (p-Wert) ^c : 0,742						
	Lonapegsomatropin	-2,72 [-2,84; -2,60]	0,88 [0,81; 0,96]	0,92 [0,86; 0,98]	0,084 [-0,005; 0,173]	0,233 [-0,055; 0,522]	
	tägliches Somatropin	-2,90 [-3,09; -2,72]	0,77 [0,68; 0,87]	0,84 [0,76; 0,92]			
<p>a: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. b: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des Z-Test bestimmt. c: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde anhand der Methode nach Wald auf Basis des LS-MWD bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [21]</p>							

In der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. \geq 6 Jahre)“ ergab sich für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ in der Studie CT-301-CN ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,0449). In der Studie zeigte sich für Studienteilnehmer im Alter unter sechs Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,27 [0,079; 0,469]; $p = 0,0067$). Bei Studienteilnehmern ab sechs Jahren war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie heiGHt liegt kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,1977) vor.

Der p-Wert des Heterogenitätstest der beiden Studien zeigte, dass für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ bei Studienteilnehmern im Alter unter sechs Jahren ($p = 0,714$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt. Auf Ebene der Metaanalyse ergab sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,226). Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für Studienteilnehmer von mindestens sechs Jahren sind gleichgerichtet (Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten von Lonapegsomatropin. Die Metaanalyse zeigt ebenfalls einen Vorteil für Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,292 [0,137; 0,447]).

Der p-Wert des Heterogenitätstest der Studien heiGHt und CT-301-CN zeigte, dass für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ bei Studienteilnehmern im Alter von mindestens sechs Jahren ($p = 0,742$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt. Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der Metaanalyse für Studienteilnehmer im Alter von mindestens sechs Jahren sind gleichgerichtet (Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant. Ebenso wie die Einzelstudien zeigt die Metaanalyse einen Vorteil für Lonapegsomatropin (LS-MWD [95 %-KI]: 0,084 [-0,005; 0,173]).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit

Für die Studien heiGHt und CT-301-CN, sowie die Metaanalyse, wurden für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit fünf bzw. sechs Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei zeigten sich drei Belege für eine Effektmodifikation innerhalb der Studie heiGHt und drei Belege für eine Effektmodifikation auf Ebene der Metaanalyse. Für die Studie CT-301-CN ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation. Da keine Häufungen von Effektmodifikationen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten waren, wird in der Gesamtschau nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, wenn in mindestens einer Studie oder in der Metaanalyse ein Interaktions-p-Wert < 0,05 aufgetreten ist.

UE von besonderem Interesse

Zustand der Injektionsstelle – Rötung (gesamt)

Subgruppe: Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)

Tabelle 4-84: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)					
Rötungen (gesamt)					
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)					
heiGHt			Interaktionstest p = 0,9821 ^f		
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	2/25 (8,0)	3,0851 [0,1381; 68,9025]	2,8846 [0,1481; 56,1771]	0,0800 [-0,0263; 0,1863]
	tägliches Somatropin	0/14 (0,0)		0,2835	
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	22/80 (27,5)	7,5862 [1,6884; 34,0853]	5,7750 [1,4262; 23,3842]	0,2274 [0,1102; 0,3445]
	tägliches Somatropin	2/42 (4,8)		0,0028	

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
CT-301-CN			Interaktionstest p = NA ^f		
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	In dieser Subgruppe traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf.			
	tägliches Somatropin				
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin				
	tägliches Somatropin				
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige Variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

Tabelle 4-85: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (gesamt)					
Rötungen (gesamt)					
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)					
Metaanalyse^b			Interaktionstest p = 0,014^c		
< 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,159; I ² = 4967 %				
	Lonapegsomatropin	6,0 [2,3; 14,9]	0,512 [0,123; 2,132]	0,535 [0,142; 2,016]	-0,052 [-0,171; 0,067]
	tägliches Somatropin	11,1 [4,2; 26,1]	0,356		
≥ 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,547; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	19,6 [13,8; 27,0]	5,755 [1,685; 19,656]	4,745 [1,493; 15,078]	0,154 [0,074; 0,234]
	tägliches Somatropin	4,1 [1,3; 12,0]	0,008		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ ergab sich für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Rötungen“ in der Metaanalyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,014). Für Studienteilnehmer im Alter unter sechs Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Studienteilnehmern ab sechs Jahren war dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie heiGHt zeigt sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,9821). Innerhalb der Studie CT-301-CN traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.

Der p-Wert des Heterogenitätstest der Studien heiGHt und CT-301-CN zeigt, dass für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Zustand der Injektionsstelle – Rötungen“ bei Studienteilnehmern im Alter unter sechs Jahren ($p = 0,159$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-85). Auf Ebene der Metaanalyse ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,535 [0,142; 2,016]; $p = 0,356$).

Für Studienteilnehmer im Alter von mindestens sechs Jahren zeigt der p-Wert des Heterogenitätstest ($p = 0,547$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-85). Auf Ebene der Metaanalyse ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 4,745 [1,493; 15,078]; $p = 0,008$).

Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (gesamt)Subgruppe: hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)Tabelle 4-86: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt) – Schmerzen (gesamt)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)					
Schmerzen (gesamt)					
hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)					
heiGHt			Interaktionstest p = 0,0346^f		
≤ 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	33/37 (89,2)	4,8649 [1,2641; 18,7229]	1,4281 [1,0085; 2,0223]	0,2678 [0,0356; 0,500]
	tägliches Somatropin	13/21 (61,9)	0,0169		
> 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	43/68 (63,2)	0,9194 [0,3896; 2,1695]	0,9708 [0,7177; 1,3130]	-0,0191 [-0,2133; 0,1751]
	tägliches Somatropin	23/35 (65,7)	0,8489		
CT-301-CN			Interaktionstest p = 0,2775^f		
≤ 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	3/25 (12,0)	0,7660 [0,1163; 5,0446]	0,7864 [0,1460; 4,2358]	-0,0330 [-0,2725; 0,2065]
	tägliches Somatropin	2/13 (15,4)	0,7799		
> 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	20/75 (26,7)	2,5394 [0,8742; 7,3767]	2,1330 [0,8648; 5,2608]	0,1416 [-0,0018; 0,2850]
	tägliches Somatropin	5/40 (12,5)	0,0821		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige Variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

Tabelle 4-87: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (gesamt)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub-gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (gesamt)					
Schmerzen (gesamt)					
hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)					
Metaanalyse^b Interaktionstest p = 0,193^c					
≤ 5 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,459; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	58,1 [45,5; 69,6]	2,638 [0,886; 7,858]	1,350 [0,942; 1,935]	0,153 [-0,013; 0,320]
	tägliches Somatropin	44,1 [28,6; 60,8]	0,102		
> 5 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,068; I ² = 69,94 %				
	Lonapegsomatropin	44,1 [36,1; 52,3]	1,392 [0,732; 2,645]	1,169 [0,857; 1,596]	0,063 [-0,058; 0,185]
	tägliches Somatropin	37,3 [27,2; 48,7]	0,324		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu "maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)" ergibt sich für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen“ innerhalb der Studie heiGHt ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,0346). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline ≤ 5 ng/ml aufwiesen, liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Lonapegsomatropin vor (RR [95 %-KI]: 1,4281 [1,0085; 2,0223]; $p = 0,0169$). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest zu Baseline > 5 ng/ml aufwiesen, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,9708 [0,7177; 1,3130]; $p = 0,8489$; Tabelle 4-86). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie CT-301-CN sowie die Metaanalyse liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation vor ($p = 0,2775$ bzw. $p = 0,193$).

Zustand der Injektionsstelle – Rötung (mild)

Subgruppe: Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)

Tabelle 4-88: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (mild)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c						
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d				
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)									
Rötungen (mild)									
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)									
heiGHt Interaktionstest p = 0,9735^f									
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	2/25 (8,0)	3,0851 [0,1381; 68,9025]	2,8846 [0,1481; 56,1771]	0,0800 [-0,0263; 0,1863]				
	tägliches Somatropin	0/14 (0,0)	0,2835						
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	21/80 (27,5)	7,1186 [1,5806; 32,0611]	5,5125 [1,3573; 22,3876]	0,2149 [0,0989; 0,3308]				
	tägliches Somatropin	2/42 (4,8)	0,0041						
CT-301-CN Interaktionstest p = NA^f									
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	In dieser Subgruppe traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf.							
	tägliches Somatropin								
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin								
	tägliches Somatropin								
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige Variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>									

Tabelle 4-89: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle – Rötungen (mild)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Rötungen (mild)					
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)					
Metaanalyse^b			Interaktionstest p = 0,018^c		
< 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,159; I ² = 49,67 %				
	Lonapegsomatropin	6,0 [2,3; 14,9]	0,512 [0,123; 2,132]	0,535 [0,142; 2,016]	-0,052 [-0,171; 0,067]
	tägliches Somatropin	11,1 [4,2; 26,1]	0,356		
≥ 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,465; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	18,1 [12,5; 25,4]	5,231 [1,526; 17,931]	4,392 [1,376; 14,023]	0,139 [0,061; 0,218]
	tägliches Somatropin	4,1 [1,3; 12,0]	0,012		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Rötungen (mild)“ in der Metaanalyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,018). Für Studienteilnehmer im Alter unter sechs Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Studienteilnehmern ab sechs Jahren ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie heiGHt zeigt sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,9735). Innerhalb der Studie CT-301-CN traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.

Der p-Wert des Heterogenitätstest der Studien heiGHt und CT-301-CN zeigt, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Zustand der Injektionsstelle (nach Schweregrad) – Rötungen (mild)“ bei Studienteilnehmern im Alter unter sechs Jahren ($p = 0,159$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien bestehen, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-89). Auf Ebene der Metaanalyse ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,535 [0,142; 2,016]; $p = 0,356$).

Für Studienteilnehmer im Alter von mindestens sechs Jahren zeigt der p-Wert des Heterogenitätstest ($p = 0,465$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-89). Auf Ebene der Metaanalyse ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 4,392 [1,376; 14,023]; $p = 0,012$).

Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas mehr weh)

Subgruppe: maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)

Tabelle 4-90: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (tut etwas weh)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Schmerzen (tut etwas mehr weh)					
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)					
heiGHt			Interaktionstest p = 0,0411^f		
≤ 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	10/37 (27,0)	7,4909 [0,8747; 64,1520]	5,7600 [0,7730; 42,9223]	0,2228 [0,0532; 0,3925]
	tägliches Somatropin	1/21 (4,8)	0,0412		
> 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	9/68 (13,2)	0,6205 [0,2120; 1,8166]	0,6594 [0,2560; 1,6986]	-0,0667 [-0,2234; 0,0901]
	tägliches Somatropin	7/35 (20,0)	0,3822		
CT-301-CN			Interaktionstest p = NA^f		
≤ 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	1/25 (4,0)	In dieser Subgruppe traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf.		
	tägliches Somatropin	0/13 (0,0)			
> 5 ng/ml	Lonapegsomatropin	3/75 (4,0)			
	tägliches Somatropin	3/40 (7,5)			

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

Tabelle 4-91: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub-gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Schmerzen (tut etwas mehr weh)					
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)					
Metaanalyse^b Interaktionstest p = 0,051^c					
≤ 5 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,397; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	17,7 [10,1; 29,3]	8,142 [0,963; 68,833]	6,212 [0,853; 45,224]	0,151 [0,043; 0,260]
	tägliches Somatropin	2,9 [0,4; 18,1]	0,071		
> 5 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,813; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	8,4 [4,8; 14,2]	0,579 [0,234; 1,434]	0,624 [0,286; 1,359]	-0,050 [-0,138; 0,038]
	tägliches Somatropin	13,3 [7,3; 23,0]	0,235		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu "maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml vs. > 5 ng/ml)" ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas mehr weh)“ innerhalb der Studie heiGHt ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,0411). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest ≤ 5 ng/ml aufwiesen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 5,7600 [0,7730; 42,9223]; $p = 0,0412$). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest > 5 ng/ml aufwiesen, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,6594 [0,2560; 1,6986]; $p = 0,3822$; (Tabelle 4-90)). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie CT-301-CN erfolgte keine Auswertung der Subgruppenanalyse, da für beide Merkmale weniger als zehn Ereignisse auftraten. Auf Ebene der Metaanalyse zeigte sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,051).

Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut sehr weh)

Subgruppe: maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)

Tabelle 4-92: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (tut sehr weh)“ (Safety-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (tut sehr weh)					
Schmerzen (tut sehr weh)					
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)					
heiGHt			Interaktionstest p = 0,0357^f		
≤ 8 ng/ml	Lonapegsomatropin	12/76 (15,8)	7,5248 [0,9370; 60,4284]	6,4373 [0,8723; 47,5055]	0,1332 [0,0387; 0,2276]
	tägliches Somatropin	1/41 (2,4)	0,0298		
> 8 ng/ml	Lonapegsomatropin	1/29 (3,4)	0,2105 [0,0166; 2,6657]	0,2500 [0,0256; 2,4375]	-0,1012 [-0,2837; 0,0813]
	tägliches Somatropin	2/15 (13,3)	0,2043		
CT-301-CN			Interaktionstest p = NA^f		
≤ 8 ng/ml	Lonapegsomatropin	1/71 (1,4)	In dieser Subgruppe traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf.		
	tägliches Somatropin	0/38 (0,0)			
> 8 ng/ml	Lonapegsomatropin	2/29 (6,9)			
	tägliches Somatropin	0/15 (0,0)			

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige Variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

Tabelle 4-93: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut sehr weh)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle					
Schmerzen (tut sehr weh)					
maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)					
Metaanalyse^b Interaktionstest p = 0,126^c					
≤ 8 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,365; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	13,0 [7,6; 21,2]	8,137 [1,022; 64,815]	7,010 [0,948; 51,861]	0,076 [0,024; 0,127]
	tägliches Somatropin	2,0 [0,4; 9,2]	0,056		
> 8 ng/ml	Heterogenitätstest ^d p = 0,217; I ² = 3440 %				
	Lonapegsomatropin	5,5 [1,8; 15,6]	0,768 [0,124; 4,762]	0,776 [0,134; 4,477]	-0,015 [-0,122; 0,092]
	tägliches Somatropin	9,9 [2,8; 29,0]	0,777		

Sub- gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteil- nehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
<p>a: Ein $RR < 1$, $OR < 1$ und $RD < 0$ entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert $< 0,05$ und einem $I^2 \geq 75$ %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu "maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest (≤ 8 ng/ml vs. > 8 ng/ml)" ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut sehr weh)“ innerhalb der Studie heiGHt ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,0357). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest ≤ 8 ng/ml aufwiesen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 6,4373 [0,8723; 47,5055]; $p = 0,0298$). Für Studienteilnehmer, die eine maximale hGH-Konzentration im Stimulationstest > 8 ng/ml aufwiesen, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,2500 [0,0256; 2,4375]; $p = 0,2043$; Tabelle 4-92). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie CT-301-CN erfolgte keine Auswertung der Subgruppenanalyse, da für beide Merkmale weniger als zehn Ereignisse auftraten. Auf Ebene der Metaanalyse zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,126).

Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)

Subgruppe: Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)

Tabelle 4-94: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ (Safety-Population, heiGHt und CT-301-CN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 n ^a /N ^b (%)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	RD [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Jucken (juckt ein bisschen)					
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)					
heiGHt Interaktionstest p = 0,2328^f					
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	5/25 (20,0)	0,9167 [0,1833; 4,5830]	0,9333 [0,2613; 3,3337]	-0,0143 [-0,2803; 0,2518]
	tägliches Somatropin	3/14 (21,4)	0,9167		
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	26/80 (32,5)	2,8889 [1,0812; 7,7187]	2,2750 [1,0168; 5,0900]	0,1821 [0,0347; 0,3296]
	tägliches Somatropin	6/42 (14,3)	0,0305		
CT-301-CN Interaktionstest p = 0,0183^f					
< 6 Jahre	Lonapegsomatropin	1/42 (2,4)	0,0829 [0,0090; 0,7637]	0,1048 [0,0130; 0,8420]	-0,2035 [-0,3845;
	tägliches Somatropin	5/22 (22,7)	0,0085		
≥ 6 Jahre	Lonapegsomatropin	6/58 (10,3)	3,4615 [0,3975; 30,1409]	3,2069 [0,4040; 25,4549]	0,0712 [-0,0289; 0,1712]
	tägliches Somatropin	1/31 (3,2)	0,2372		
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis. b: Anzahl der Studienteilnehmer in der Safety-Population. c: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin. d: Das 95 %-KI für das OR, das RR und die RD wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse eingetreten sind, wurde eine Nullzellenkorrektur für die Bestimmung der Effektschätzer vorgenommen. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. f: Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis des logistischen Modells unter Verwendung der Behandlung, der Subgruppe und dem Produkt aus Behandlung und Subgruppe als unabhängige Variablen, sowie der UE als abhängige Variable bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19, 20]</p>					

Tabelle 4-95: Ereignisse der Subgruppenanalyse zu „Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ (Safety-Population, Metaanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub-gruppe	Behandlung	Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis zu Woche 52 % [95 %-KI]	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin ^a		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse – Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)					
Jucken (juckt ein bisschen)					
Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)					
Metaanalyse^b			Interaktionstest p = 0,023^c		
< 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,072; I ² = 6920 %				
	Lonapegsomatropin	9,0 [4,1; 18,5]	0,353 [0,111; 1,124]	0,411 [0,156; 1,085]	-0,131 [-0,284; 0,022]
	tägliches Somatropin	22,2 [11,5; 38,5]	0,073		
≥ 6 Jahre	Heterogenitätstest ^d p = 0,761; I ² = 0 %				
	Lonapegsomatropin	23,2 [16,9; 31,0]	2,992 [1,223; 7,320]	2,407 [1,134; 5,110]	0,135 [0,040; 0,230]
	tägliches Somatropin	9,6 [4,6; 18,8]	0,022		
<p>a: Ein RR < 1, OR < 1 und RD < 0 entsprechen einem Vorteil für Lonapegsomatropin.</p> <p>b: Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen erfolgt die Berechnung des RR und des OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor erfolgte keine Berechnung des RR und des OR. Entsprechend erfolgt der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in diesen Fällen ausschließlich auf Basis des RD.</p> <p>c: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Metaanalyse des p-Wertes für den Interaktionstest erfolgte auf Basis der RR der jeweiligen Subgruppen.</p> <p>d: Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde auf Basis des RR unter Verwendung des Wahrscheinlichkeitsquotienten bewertet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem I² ≥ 75 %.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [21]</p>					

In der Subgruppenanalyse zu "Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)" ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ innerhalb der Studie CT-301-CN ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,0183). Für Studienteilnehmer, die jünger als sechs Jahre waren, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 0,1048 [0,0130; 0,8420]; p = 0,0085). Für Studienteilnehmer ab sechs Jahren, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 3,2069 [0,4040;25,4549]; p = 0,2372; Tabelle 4-94).

Auf Ebene der Metaanalyse zeigte sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation (Interaktionstest p-Wert: 0,023). Der p-Wert des Heterogenitätstest der Studien heiGHt und CT-301-CN zeigte, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (nach Schweregrad) – Schmerzen an der Injektionsstelle – Jucken (juckt ein bisschen)“ bei Studienteilnehmern im Alter unter sechs Jahren (p = 0,072) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-95). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist auf Ebene der Metaanalyse nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,411 [0,156; 1,085]; p = 0,073).

Für Studienteilnehmer im Alter von mindestens sechs Jahren zeigte der p-Wert des Heterogenitätstest (p = 0,761) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der Safety-Population der Studien heiGHt und CT-301-CN, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß rechtfertigt (Tabelle 4-95). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist auf Ebene der Metaanalyse statistisch signifikant zuungunsten von Lonapegsomatropin (RR [95 %-KI]: 2,407 [1,134; 5,110]; p = 0,022).

Für die Studie heiGHt ergab sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p = 0,22328). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

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).

Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Quelle
heiGHt	CSP [8] SAP [10] CSR [5, 30] ClinicalTrials.gov (NCT02781727) [12] EU-CTR (2016-001145-11) [14] WHO (NCT02781727) [13] Statistische Nachberechnungen [19] Publikation: Thornton et al, 2021 [17]
CT-301-CN	CSP [7] SAP [11] CSR [6, 48, 55] ClinicalTrials.gov (NCT04326374) [15] WHO (NCT04326374) [16] Statistische Nachberechnungen [20]
Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN	Statistische Nachberechnungen [21]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-98: 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>
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 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-100: 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
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 4-101: 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)
Nicht zutreffend.	

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 4.3.1.3.2.

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 4-102: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4.3.1.3.2.**

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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
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 4.3.1.3.2.***

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.

Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2, 3]. Der OD-Status von Lonapegsomatropin wurde am 17.10.2019 durch den COMP der EMA festgestellt [2] und am 11.01.2022 bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin anhand der Studien heiGHt (NCT02781727) und CT-301-CN (NCT04326374) sowie einer Metaanalyse aus beiden Studien.

Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Die 52-wöchigen Studien untersuchten die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin bei Kindern mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD. Dabei sind die Studien als nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils zentralisiert im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und tägliches Somatropin. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit in den beiden Behandlungsarmen (wöchentlich vs. täglich) wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfmärkte als nicht adäquat erachtet. Um das Verzerrungspotential zu minimieren waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie die Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Die Auxologen der einzelnen Studienzentren in den Studien wurden geschult und waren so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet.

Bei den Studien handelt es sich um Studien der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“. Die Zusammenfassung der beiden Studien mit Evidenzgrad Ib im Rahmen einer Metaanalyse entspricht gemäß AM-NutzenV der höchsten Evidenzstufe Ia „systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“. Die Studien wurde anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität anhand der Studiendokumente [5-8, 10, 11], Studienregistereinträge [12-16] und der Studienpublikation zu der Studie heiGHt [17] beurteilt. Aufgrund des Open Label Designs wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für beide Studien als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt (Anhang 4-F).

Die im Dossier dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität wurden anhand objektiver Kriterien erhoben. Da die Erhebung der Endpunkte zu den Wachstumsparametern möglichst durch denselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studien weitestgehend ausgeschlossen werden. Es lagen darüber hinaus keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Entsprechend kann auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden (Anhang 4-F).

Für die Endpunkte zu den UE ist das Verzerrungspotential aufgrund des Open Label Designs der Studie einzeln zu bewerten. Für „jegliche UE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten“ und „UE von besonderem Interesse“, ist bei der Erhebung auf Basis einer subjektiven Wahrnehmung, eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen. So ergibt sich in der Gesamtschau für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential. Die Erhebung der Endpunkte „schwere UE“, „SUE“, sowie „UE, die zum Tod führten“ erfolgte anhand definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien, so dass eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung ausgeschlossen und in der Gesamtschau von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann (Anhang 4-F).

Die Durchführung der Studien erfolgte gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki, sowie den Richtlinien des International Council for Harmonisation (ICH) und der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) [5, 6].

In der Gesamtschau liegt für die Studien heiGHt und CT-301-CN aufgrund des Open Label Designs eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit vor.

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.

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.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 verfahren [18]. Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, handelt es sich bei den Studien heiGHt und CT 301-CN 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.

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

Gemäß der Studienprotokolle (Clinical Study Protocol, CSP) sollten Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führten, erfasst werden [7, 8]. In der Studie heiGHt sowie der Studie CT-301-CN traten keine UE, die zum Tod führten, auf [5, 6].

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin nachfolgend in Tabelle 4-108 dargestellt.

Tabelle 4-108: 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				

Endpunkt Behandlungsarm	N ^a	LS-MWD [95%-KI] ^b Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Metaanalyse				
Lonapegsomatropin	205	0,165 [0,085; 0,246]	-	
tägliches Somatropin	109	0,355 [0,119; 0,591]		
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. Quelle: [19-21]				

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit, verbunden mit einer deutlich vom familiären Hintergrund abweichenden Körpergröße, ist ein international anerkanntes Charakteristikum einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [22, 23]. 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. Dies schließt Aspekte wie ein schnelles Aufholwachstum, ein normales Erhaltungswachstum sowie einen angemessenen Zeitpunkt und ein angemessenes Ausmaß der pubertären Reifung sowie das Erreichen einer Erwachsenengröße innerhalb des Normalbereichs ein [24].

Eine Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres wird insbesondere bei präpubertären Kindern als wichtigster Faktor für den Gesamterfolg der Therapie beschrieben [25]. So lassen sich anhand der Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr bei präpubertären Patienten unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Größe, Geschlecht und Alter des Patienten bereits zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum und die zukünftige Körpergröße treffen [25, 26]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (auch als Annualized Height Velocity bezeichnet) zu Woche 52 konnte innerhalb der pivotalen Studie heiGHt ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin gezeigt werden. Die Studie CT-301-CN sowie 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, wobei der Schweregrad vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, der Ursache des GHD und dem Vorhandensein von Komorbiditäten abhängig ist [27]. Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen deutlich, dass Menschen mit Kleinwuchs im Vergleich zu Menschen mit normaler Statur eine schlechtere Lebensqualität haben [28]. Betroffene Kinder werden häufig von Erwachsenen und anderen Kindern anders behandelt als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden [29]. Die physischen Auswirkungen der Erkrankung führen darüber hinaus zu Einschränkungen in der Freizeitgestaltung der Patienten gegenüber Gleichaltrigen [29]. Aufgrund ihres sichtbaren Kleinwuchses und den weitreichenden Einschränkungen durch die Erkrankung haben Patienten oft Angst, Opfer von Hänseleien und Mobbing zu werden [29]. Wiederholen sich diese negativen sozialen Erfahrungen, tragen diese zu weiteren emotionalen Auswirkungen bei und lösen bei den Patienten das Gefühl aus, anders als ihre Mitmenschen zu sein [29]. 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 Leistungsfähigkeit im Sport, dadurch aufgrund des Kleinwuchses nicht in der Lage zu sein, Gegenstände zu erreichen oder bestimmte Dinge aufgrund der geringen Größe nicht tun zu dürfen (z. B. Achterbahnfahrten oder Basketball mitzuspielen). Insgesamt übt der GHD somit einen deutlichen negativen Effekt auf das seelische und soziale Wohlbefinden der Patienten und ihrer Familien aus [28, 29]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Bezüglich der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS; auch als height SDS bezeichnet) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline konnte innerhalb der 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

Zusammenfassung der Nutzendimension 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 (Tabelle 4-45 und Tabelle 4-49). 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

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin nachfolgend in Tabelle 4-109 dargestellt.

Tabelle 4-109: 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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	81 (77,1)	1,1083 [0,9058; 1,3560]	0,2984	
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]			
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)			

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	89 (89,0)	1,0255 [0,9045; 1,1627]	0,6878	kein statistisch signifikanter Unterschied	
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						
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]				
UE (schwer)						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	1 (1,0)	1,5926 [0,0663; 38,2649]	0,4687		
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					

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)	1,6158 [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.				
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					
Detalldarstellung 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.				
tägliches Somatropin	56					
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	29 (29,0)	0,196 [0,062; 0,614] ^g	0,0007	kein Zusatznutzen	
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.				
tägliches Somatropin	56					
geringer Zusatznutzen						

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	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]				
Detalldarstellung 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)				

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^h						
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				kein Zusatznutzen
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein SUE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	109					
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Studienteilnehmern in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 52						
heiGHt						
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.			kein Zusatznutzen	
tägliches Somatropin	53					
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	Es trat kein schweres UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.				kein Zusatznutzen
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)				

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	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)				
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	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				

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)	0,2650 [0,0502; 1,3999]	0,0936	kein statistisch signifikanter Unterschied	
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		
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)				
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		
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]				

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	
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)				
Metaanalyse						
Lonapegsomatropin	205	1,0 [0,2; 3,8]	0,010 [-0,004; 0,023] ^e	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					

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	
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)				
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					

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
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (mild)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	6 (5,7)	6,9012 [0,3982; 119,6139]	0,0699	
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					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine moderaten Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				
Zustand der Injektionsstelle – Schwellungen (schwer)					
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied
Lonapegsomatropin	105	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	56				
CT-301-CN					
Lonapegsomatropin	100	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	53				
Metaanalyse					
Lonapegsomatropin	205	Es traten keine schweren Schwellungen auf.			
tägliches Somatropin	109				

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	
Zustand der Injektionsstelle – Andere (mild)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	5 (4,8)	2,9932 [0,3526; 25,1561]	0,0995		
tägliches Somatropin	56	0 (0,0)				
Zustand der Injektionsstelle – Andere (moderat)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes moderates Ereignis auf.				
tägliches Somatropin	56					
Zustand der Injektionsstelle – Andere (schwer)ⁱ						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	Es trat kein anderes schweres Ereignis auf.				
tägliches Somatropin	56					
Schmerzen an der Injektionsstelle (nach Schweregrad)						
Schmerzen an der Injektionsstelle – Schmerzen (tut etwas weh)						
heiGHt					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	29 (27,6)	1,4041 [0,7607; 2,5918]	0,2690		
tägliches Somatropin	56	11 (19,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	14 (14,0)	1,8554 [0,6425; 5,3585]	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					kein statistisch signifikanter Unterschied	
Lonapegsomatropin	105	19 (18,1)	1,2695 [0,5869; 2,7462]	0,5383		
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)				

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	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		
tägliches Somatropin	56	3 (5,4)				
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		
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)				

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	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)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	2 (2,0)	1,0620 [0,0977; 11,5423]	0,9608		
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	kein statistisch signifikanter Unterschied	
tägliches Somatropin	56	2 (3,6)				
CT-301-CN						
Lonapegsomatropin	100	Es trat kein Jucken des Schweregrads juckt am meisten auf.				
tägliches Somatropin	53					

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	1,5 [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. 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. c: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Lonapegsomatropin an. 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. 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. 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. g: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. h: Aufgrund einer unterschiedlichen Vorgehensweise für die Identifikation der PT in den Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgt keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse. 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [19-21]</p>					

Für die Auswertungen zu den **Gesamtraten der UE** lagen zu Woche 52 sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch innerhalb der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Lonapegsomatropin-Behandlungsarm und dem Vergleichsarm vor, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatropin erhielten. 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 bestand. Innerhalb der Studie heiGHt traten keine SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Im Rahmen der Studie CT-301-CN sowie der Metaanalyse 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. Innerhalb der Studie CT-301-CN ergab sich zudem 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 sowie der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Lonapegsomatropin vor.

Studienübergreifend traten keine SUE oder schweres UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Bei den *UE von besonderem Interesse* zeigte sich innerhalb der Studie heiGHt für Rötungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des täglich zu verabreichenden Somatropin-Präparats. Diese lassen sich fast ausschließlich auf milde Ereignisse zurückführen, die vorwiegend zu Studienbeginn auftraten und innerhalb kürzester Zeit nach der Injektion abklagen (siehe Tabelle 14.3.4.8.1 des CSR) [30]. Es ist zu beachten, dass diese Rötungen nicht mit statistisch signifikant häufig auftretendem Schmerz oder Juckreiz an der Injektions-stelle einhergingen. Ein moderates Jucken wurde hingegen häufiger bei Studienteilnehmern beobachtet, die mit täglichem Somatropin behandelt wurden. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lonapegsomatropin. Insgesamt führte keines der Ereignisse zu einem Therapie- oder Studienabbruch. Innerhalb der Studie CT-301-CN sowie der Metaanalyse trat für keines der UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

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 subkutaner Injektion einzuhalten [31]. 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 [32, 33].

In Bezug auf einige langwirksame Somatropin-Präparate (Long-Acting Growth Hormone, LAGH), 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 [34, 35]. Im Gegensatz wurde für Lonapegsomatropin innerhalb der Studie heiGHt nur ein geringer Anteil an Studienteilnehmern 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 (Tabelle 4-76) [1]. 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 [36].

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.

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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die 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, Studienregister-einträge), 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. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Lonapegsomatropin for the treatment of growth hormone deficiency. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin). Treatment of growth hormone deficiency. EU/3/19/2213. 2022.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 1b des Gesetzes vom 20.12.2022) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2023 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/BJNR024820988.html].
5. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt – A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency (Version 2.0). 2020.
6. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China. CT301-CN (Version 3.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.
7. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Protocol: The efficacy, safety and tolerability of TransCon hGH administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD) : a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group Phase 3 trial in China (Version 5.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2021.
8. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Protocol Amendment 1: A multicenter, Phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group trial investigating the safety, tolerability, and efficacy of TransCon hGH administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy over 52 weeks in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD). 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.

10. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Statistical Analysis Plan - A multicenter, Phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallelgroup trial investigating the safety, tolerability, and efficacy of TransCon hGH administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy over 52 weeks in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD). 2019.
11. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Statistical Analysis Plan: The Efficacy, Safety and Tolerability of TransCon hGH Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency (GHD) : a Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled, Parallel-Group Phase 3 Trial in China (Version 1.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2022.
12. ClinicalTrials.gov. NCT02781727 - A Phase 3 Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon hGH Weekly Versus Daily hGH in Children With Growth Hormone Deficiency (GHD). 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781727?term=NCT02781727&draw=2&rank=1>].
13. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). NCT02781727 - A Phase 3 Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon hGH Weekly Versus Daily hGH in Children With Growth Hormone Deficiency (GHD). 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781727>].
14. EU Clinical Trials Register. 2016-001145-11 - heiGHt: A multicenter, Phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group trial investigating the safety, tolerability, and efficacy of lonapegsomatropin administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy over 52 weeks in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD) EU Clinical Trials Register. 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001145-11/results>].
15. ClinicalTrials.gov. NCT04326374 - Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon hGH Weekly Versus Daily hGH in Chinese Pediatric Growth Hormone Deficiency. 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326374>].
16. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). NCT04326374 - Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon hGH Weekly Versus Daily hGH in Chinese Pediatric Growth Hormone Deficiency. 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04326374>].
17. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naive Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3184-95.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
19. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin. heiGHt. 2023.
20. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin. CT-301-CN. 2023.
21. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Statistische Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin. Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN. 2023.
22. 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;92(1):1-14.

23. 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.
24. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol.* 2021;12:720419.
25. Ranke MB, Lindberg A, Board KI. 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.
26. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68(2):53-62.
27. Murray PG, Clayton PE. Disorders of Growth Hormone in Childhood. 2022. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278971/>.
28. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res.* 2021;57-58:101392.
29. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 2017; 26(7):1673-86.
30. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt - A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency. Kapitel 14. 2020.
31. Brod M, Hojbjerre L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient.* 2017;10(5):653-66.
32. Ascendis Pharma A/S. Interim Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-301EXT enliGHten: A Multicenter, Phase 3, Long-Term, Open-Label Trial Investigating Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once-Weekly in Children With Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior Lonapegsomatropin Clinical Trial (Version 1.0). 2020.
33. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-302 fliGHt: A Multicenter, Phase 3, Open-Label, 26-Week Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once Weekly in Children with Growth Hormone Deficiency (Version 1.0). 2020.
34. Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *Front Endocrinol.* 2021;12:637209.
35. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).

36. Mygind H, Seiko Komirenko A, Mao M, Shu AD, Breinholt VM. A Low Incidence of Transient Anti-Drug Antibodies Is Observed Upon Long-Term Exposure to Lonapegsomatropin in Children With Growth Hormone Deficiency [ePoster P702]. European Congress of Endocrinology. Istanbul, Turkey, Mai 13-16. 2023.
37. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;8(18):doi: 10.1186/741-7015-8-18.
38. 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 (22. März 2019). 2019.
39. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352-7.
40. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:1.
41. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002(246):1-190.
42. 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. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
43. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(6):361-97.
44. Martin MM, Wilkins L. Pituitary dwarfism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(7):679-93.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Somatrogen. 2022.
46. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2010;17(1):50-4.
47. Bloem K, Hernandez-Breijo B, Martinez-Feito A, Rispens T. Immunogenicity of Therapeutic Antibodies: Monitoring Antidrug Antibodies in a Clinical Context. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):327-32.
48. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China (CT301-CN). Kapitel 14 (Tabellen) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.

49. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hubner 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(R) Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):30-41.
50. Pfäffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, 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.
51. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet(R) IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(10):4730-42.
52. Wit JM, Sas TCJ, Ranke MB, van Dommelen P. Catch-up Growth in Prepubertal Children Treated for Juvenile Hypothyroidism and Growth Hormone Deficiency can be Modelled with a Monomolecular Function. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(1):15-22.
53. Prader A, Tanner JM, von HG. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr.* 1963;62:646-59.
54. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev.* 1997;18(5):646-61.
55. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China (CT301-CN). Kapitel 14 (Abbildungen) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.
56. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 6.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2021.
57. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 5.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2020.
58. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 4.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2020.

59. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 3.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2020.
60. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 2.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2020.
61. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Protocol Amendment 1.0: A multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel, non-inferiority design phase 3 clinical trial carried out in China to evaluate the efficacy, safety and tolerability of once-weekly TransCon hGH injection versus once-daily recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of prepubertal growth hormone deficiency (GHD) in children [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2019.

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 ²¹] – 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

²¹ 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) Oktober 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2023	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lonapegsomatropin*.mp.	13
2	Skytrofa.mp.	0
3	TransCon hGH.mp.	19
4	(ACP-011 or "ACP 011" or ACP011).mp.	3
5	(rhGH-PEG or rhGH PEG or rhGHPEG).mp.	5
6	1934255-39-6.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	33
8	remove duplicates from 7	19 ^a
a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE.		

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lonapegsomatropin*.mp.	15
2	Skytrofa.mp.	3
3	TransCon hGH.mp.	3
4	(ACP-011 or "ACP 011" or ACP011).mp.	2
5	(rhGH-PEG or rhGH PEG or rhGHPEG).mp.	6
6	1934255-39-6.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	21
8	limit 7 to (english or german)	21
9	remove duplicates from 8	21 ^a
a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lonapegsomatropin/	40
2	Lonapegsomatropin*.mp.	41
3	Skytrofa.mp.	7
4	TransCon hGH.mp.	28
5	(ACP-011 or "ACP 011" or ACP011).mp.	1
6	(rhGH-PEG or rhGH PEG or rhGHPEG).mp.	5
7	1934255-39-6.rn.	38
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	65
9	8 not Medline.cr.	61
10	limit 9 to (english or german)	61
11	remove duplicates from 10	43^a
a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	LONAPEGSOMATROPIN OR SKYTROFA OR (TransCon hGH) OR ACP-011 OR (ACP 011) OR "ACP 011" OR ACP011 OR rhGH-PEG OR (rhGH PEG) OR "rhGH PEG" OR rhGHPEG OR 1934255-39-6 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	27

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	LONAPEGSOMATROPIN OR SKYTROFA OR (TransCon hGH) OR ACP-011 OR (ACP 011) OR "ACP 011" OR ACP011 OR rhGH-PEG OR (rhGH PEG) OR "rhGH PEG" OR rhGHPEG OR 1934255-39-6 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	8

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	LONAPEGSOMATROPIN OR SKYTROFA OR (TransCon hGH) OR ACP-011 OR (ACP 011) OR "ACP 011" OR ACP011 OR rhGH-PEG OR (rhGH PEG) OR "rhGH PEG" OR rhGHPEG OR 1934255-39-6 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	26

Studienregister	<i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i>
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/
Datum der Suche	04.07.2023
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname
Suchstrategie I	Lonapegsomatropin OR Skytrofa OR ACP-011 OR ACP 011 OR ACP011 OR TransCon hGH OR rhGH-PEG OR rhGH PEG OR rhGHPEG OR 1934255-39-6
Treffer	9
Eingabeoberfläche	Stoffname
Suchstrategie II	Lonapegsomatropin OR Skytrofa OR ACP-011 OR ACP 011 OR ACP011 OR TransCon hGH OR rhGH-PEG OR rhGH PEG OR rhGHPEG OR 1934255-39-6
Treffer	9
Gesamttreffer	9

Studienregister	<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.07.2023
Eingabeoberfläche	Product name
Suchstrategie I	Lonapegsomatropin OR Skytrofa OR ACP-011 OR ACP 011 OR ACP011 OR TransCon hGH OR rhGH-PEG OR rhGH PEG OR rhGHPEG OR 1934255-39-6
Treffer	0
Eingabeoberfläche	Active substance name/INN
Suchstrategie II	Lonapegsomatropin OR Skytrofa OR ACP-011 OR ACP 011 OR ACP011 OR TransCon hGH OR rhGH-PEG OR rhGH PEG OR rhGHPEG OR 1934255-39-6
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister	<i>Internetseite des G-BA</i>
Internetadresse	https://www.g-ba.de
Datum der Suche	04.07.2023
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Lonapegsomatropin OR Skytrofa OR ACP-011 OR ACP 011 OR ACP011 OR TransCon hGH OR rhGH-PEG OR rhGH PEG OR rhGHPEG OR 1934255-39-6
Treffer^a	3
a: ohne Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Lin Z, Shu AD, Bach M, Miller BS, Rogol AD. Average IGF-1 prediction for once-weekly lonapegsomatropin in children with growth hormone deficiency. J Endocrine Soc (2022) 6(1):bvab168. doi: 10.1210/jendso/bvab168	Intervention
2	Maniatis A.K., Nadgir U., Hofman P., Saenger P., Chertok E., Aghajanova E., Song W., Komirenko A., Chessler S., Mao M., Beckert M., Shu A.D., Thornton P. Lonapegsomatropin (transcon HGH) in children with growth hormone deficiency: Efficacy and safety of up to 2 years of treatment. Hormone Research in Paediatrics (2021) 94(SUPPL 2), 74	Publikationstyp
3	Vlachopapadopoulou E., Aghajanova E., Chertok E., Korpalszczyrska M., Giorgadze E., Kovalenko T., Maniatis A., Thornton P., Hofman P., Song W., Shu A., Karpf D., Beckert M., Leff J. Once-weekly TransCon hGH vs. Daily hGH in pediatric growth hormone deficiency: The phase 3 heiGHt trial. Hormone Research in Paediatrics (2019) 91(Supplement 1), 64	Publikationstyp
4	Yang Y., Bai X., Yuan X., Zhang Y., Chen S., Yang H., Du H., Zhu H., Pan H. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in children with short stature: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2019;65(1):25–34.	Intervention
5	Beckert M., Gilfoyle D., Moller Mikkelsen J., Rasmussen G., Rau H., Sprogoe K. Design and clinical development of TransCon growth hormone for growth hormone deficiency (GHD). Growth Hormone and IGF Research (2016) 30-31(Supplement 1), S23	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT01010425	Ascendis Pharma A/S. 2010 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACP-001 (TransCon PEG hGH). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01010425	Intervention
2	NCT01247675	Ascendis Pharma A/S. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: A Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of ACP-001 (TransCon hGH) in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01247675	Population
3	NCT03344458	Ascendis Pharma A/S. 2023 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Long-Term Trial Investigating Safety and Efficacy of TransCon hGH in Children With Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior TransCon hGH Clinical Trial. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03344458	Studientyp
4	NCT03305016	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Safety, Tolerability and Efficacy Study of TransCon hGH in Children With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03305016	Studientyp
5	NCT04615273	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2023 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare the Efficacy and Safety of Once-weekly Lonapegsomatropin With Placebo and a Daily Somatropin Product in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04615273	Population
6	NCT05775523	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Post-Authorisation Safety Study (PASS) of Patients Treated With Lonapegsomatropin. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05775523	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT05820672	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A US Non-interventional, Effectiveness and Safety Study of Patients Treated With SKYTROFA. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05820672	Studientyp
8	NCT05690386	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2023 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate Different Doses of Lonapegsomatropin Compared to Somatropin in Individuals With Turner Syndrome. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05690386	Population
9	NCT05171855	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Ascendis Pharma A/S. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate Long Term Efficacy and Safety of Lonapegsomatropin in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05171855	Population
10	NCT02314676	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2014 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Phase IV Clinical Study of Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) to Treat Growth Hormone Deficiency Children. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02314676	Studientyp
11	NCT02380235	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Phase IV Clinical Study of Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) to Treat Growth Hormone Deficiency Children (Clinical Trial I). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02380235	Intervention
12	NCT03290235	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Pegylated Somatropin to Treat Growth Retardation Caused by Endogenous Growth Hormone Deficiency in Children. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03290235	Intervention
13	NCT03189160	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of PEG-somatropin Injection to Treat Children of Turner Syndrome. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03189160	Population
14	NCT03249480	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) in the Treatment of Children With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03249480	Intervention
15	NCT02976675	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) in the Treatment of Children With Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02976675	Intervention
16	NCT01613573	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2012 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Crossover Study to Assess the Safety and Pharmacokinetic of Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) in GHD Children. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01613573	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT01342146	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Efficiency and Safety Study of Pegylated Somatropin to Treat Growth Hormone Deficiency Children. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01342146	Intervention
18	NCT03104010	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Non-inferiority Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEG-rhGH in the Treatment of AGHD. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03104010	Population
19	NCT02375620	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2015 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) to Treat SGA Children With Short Stature. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02375620	Population
20	NCT02908958	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Pegylated Somatropin to Treat Children Growth Hormone Deficiency. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02908958	Intervention
21	NCT01495468	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Phase III Clinical Study of Pegylated Somatropin (PEG Somatropin) to Treat Growth Hormone Deficiency Children. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01495468	Intervention
22	NCT03221088	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: A Study of PEG-somatropin in the Treatment of Children With Idiopathic Short Stature. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03221088	Intervention
23	NCT03255694	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Study Extension Period of PEG-somatropin (Pegylated-somatropin) in the Treatment of Children With Idiopathic Short Stature. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03255694	Studientyp
24	NCT04588844	Shandong University RenJi Hospital The Second Hospital of Hebei Medical University. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Growth Hormone Injection on the IVF/ICSI Outcome of Patients With Poor Ovarian Reserve. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04588844	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT05144035	Tongji Hospital GeneScience Pharmaceuticals Co. L. 2023 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Real World Study of the Effect of Early PEG-rhGH Therapy on Cognitive Development of SGA Infants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05144035	Population
EU Clinical Trials Register			
26	2007-001746-40	Ambrx IU. 2008 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Deficiency (GHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001746-40	Population
27	2010-021523-28	Ascendis Pharma A/S. 2010 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multiple Dose, Open-Label, Parallel-Group, Active Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of ACP-001 in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency (AGHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021523-28	Population
28	2012-002787-27	Ascendis Pharma A/S. 2013 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, Phase 2, randomized, open label, active-controlled, parallel-group study investigating the safety, tolerability, and efficacy of different dose levels of ACP-001 administered once weekly versus standard daily rhGH replacement therapy in pre-pubertal children with Growth Hormone Deficiency (GHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002787-27	Intervention
29	2017-003410-20	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. 2018 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: enliGHten: A Multicenter, Phase 3, Long-term, Open-label Trial Investigating Safety and Efficacy of TransCon hGH Administered Once-Weekly in Children with Growth Hormone Deficiency (GHD) Who Have Completed a Prior TransCon hGH Clinical Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003410-20	Studientyp
30	2020-000929-42	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. 2021 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: foresiGHt: A multicenter, randomized, parallel-arm, placebo- controlled (double- blind) and active-controlled (open-label) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000929-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
31	2021-004313-39	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. 2022 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Extension Trial to Investigate Long Term Efficacy and Safety of Lonapegsomatropin in Adults with Growth Hormone Deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004313-39	Population
32	2011-001826-61	Hanmi Pharmaceutical Co. Ltd. 2011 Jul 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, randomized, active controlled, open label study of safety and efficacy of HM10560A a Long-acting rhGH-HMC001 conjugate in treatment of subjects suffering from adult growth hormone deficiency (AGHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001826-61	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
33	PER-011-17	Acerta Pharma BV. 2023 Jun 5. WHOICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) ALONE VERSUS IN COMBINATION WITH ACALABRUTINIB (ACP 196) IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED MANTLE CELL LYMPHOMA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-17	Population
34	NCT01010425	Ascendis Pharma A/S. 2015 Feb 19. WHOICTRP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACP-001 (TransCon PEG hGH). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010425	Intervention
35	EUCTR2012-002787-27-HU	Ascendis Pharma A/S. 2015 Sep 28. WHOICTRP: A study of ACP-001, a long-acting human growth hormone product, for treatment of Growth Hormone Deficiency in pre-pubertal children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002787-27-HU	Intervention
36	NCT01247675	Ascendis Pharma A/S. 2017 Dez 16. WHOICTRP: A Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of ACP-001 (TransCon hGH) in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01247675	Population
37	NCT03344458	Ascendis Pharma A/S. 2023 Jun 13. WHOICTRP: A Long-Term Trial Investigating Safety and Efficacy of TransCon hGH in Children With Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior TransCon hGH Clinical Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344458	Studientyp
38	ACTRN12617001471370	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2019 Aug 26. WHOICTRP: A trial comparing ACP-011 administered as a single dose via a syringe and needle versus an auto-injector. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001471370	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	EUCTR2020-000929-42-ES	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2021 Mai 3. WHOICTRP: Trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000929-42-ES	Population
40	NCT03305016	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2021 Sep 13. WHOICTRP: A Safety, Tolerability and Efficacy Study of TransCon hGH in Children With Growth Hormone Deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305016	Studientyp
41	EUCTR2020-000929-42-DE	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2022 Mai 16. WHOICTRP: Trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000929-42-DE	Population
42	EUCTR2021-004313-39-GR	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2022 Aug 8. WHOICTRP: An extension study to check the safety of once weekly lonapegsomatropin when given for a long time in adults with growth hormone deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004313-39-GR	Population
43	EUCTR2020-000929-42-DK	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2022 Aug 8. WHOICTRP: Trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000929-42-DK	Population
44	NCT04615273	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2023 Apr 10. WHOICTRP: A Trial to Compare the Efficacy and Safety of Once-weekly Lonapegsomatropin With Placebo and a Daily Somatropin Product in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04615273	Population
45	NCT05775523	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2023 Mai 1. WHOICTRP: A Post-Authorisation Safety Study (PASS) of Patients Treated With Lonapegsomatropin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05775523	Studientyp
46	NCT05820672	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2023 Mai 1. WHOICTRP: A US Non-interventional, Effectiveness and Safety Study of Patients Treated With SKYTROFA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05820672	Studientyp
47	NCT05690386	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2023 Jun 13. WHOICTRP: A Trial to Investigate Different Doses of Lonapegsomatropin Compared to Somatropin in Individuals With Turner Syndrome. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05690386	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	NCT05171855	Ascendis Pharma Endocrinology Division. 2023 Jun 26. WHOICTRP: A Trial to Investigate Long Term Efficacy and Safety of Lonapegsomatropin in Adults With Growth Hormone Deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171855	Population
49	JPRN-jRCT2041210156	Beckert M. 2022 Apr 6. WHOICTRP: A Multicenter, Open-Label, Extension Trial to Investigate Long Term Efficacy and Safety of Lonapegsomatropin in Adults with Growth Hormone Deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210156	Population
50	NCT03104010	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2017 Dez 16. WHOICTRP: A Non-inferiority Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PEG-rhGH in the Treatment of AGHD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104010	Population
51	NCT03189160	GeneScience Pharmaceuticals Co. Ltd. 2018 Jan 8. WHOICTRP: A Study of PEG-somatropin Injection to Treat Children of Turner Syndrome. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189160	Population
52	NCT04588844	Shandong University. 2020 Dez 12. WHOICTRP: Effect of Growth Hormone Injection on the IVF/ICSI Outcome of Patients With Poor Ovarian Reserve. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04588844	Population
53	NCT05144035	Tongji H. 2023 Mai 1. WHOICTRP: A Real World Study of the Effect of Early PEG-rhGH Therapy on Cognitive Development of SGA Infants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05144035	Population
54	ChiCTR-OPC-17011328	Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University. 2019 Jul 22. WHOICTRP: Clinical observation of Pretreatment of PEG-rhGH 4-6w improves egg quality. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17011328	Population
55	ChiCTR2100054613	Zhengzhou CH. 2022 Nov 28. WHOICTRP: Effects of early application of PEG-rhGH on neurodevelopment and cognitive function in children with Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054613	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-111 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 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie heiGHt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie heiGHt ist eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von einem wöchentlich zu verabreichenden Somatropin-Präparat (Lonapegsomatropin) im Vergleich zu einem regulären täglich zu verabreichenden Somatropin-Präparat (Genotropin) über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD.</p> <p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit von präpubertären Kindern mit Wachstumsstörung aufgrund von GHD, die mit wöchentlich zu verabreichenden Lonapegsomatropin behandelt wurden, im Vergleich zum handelsüblichen täglich zu verabreichenden Genotropin nach 52 Wochen. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit unter der Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zur Behandlung mit täglich verabreichtem Genotropin über 52 Wochen • Bewertung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit unter der Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zur Behandlung mit täglich verabreichtem Genotropin über 52 Wochen • Bewertung der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) unter der Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zur Behandlung mit täglich verabreichtem Genotropin über 52 Wochen • Bewertung des Serum-IGF-1, des IGFBP-3, des IGF-1 SDS und des IGFBP-3 SDS, sowie der Normalisierung des IGF-1 SDS unter der Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zur Behandlung mit täglich verabreichtem Genotropin über 52 Wochen • Beschreibung des PK/PD-Profiles von Lonapegsomatropin (TransCon hGH), Somatropin, IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3, IGFBP-3 SDS und mPEG bei wöchentlicher Injektion in der PK/PD-Analysepopulation (umfasst nur Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm) • Vergleich der C_{max} für Somatropin bei Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin und der erwarteten C_{max} für Somatropin bei Behandlung mit dem täglich verabreichtem Somatropin-Präparat Genotropin • Bestimmung der Inzidenz von Anti-hGH-Antikörpern in beiden Behandlungsarmen sowie von unter der Behandlung mit wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin aufgetretenen Anti-mPEG-Antikörpern über 52 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1)</p> <p>Verblindung: Open Label</p> <p>Studiendesign: zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studienhorizont: Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu sechs Wochen und einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Zwischen dem Screening und der ersten Studienvisite durften maximal zwei Wochen liegen. Die Gesamtstudiendauer betrug somit bis zu 60 Wochen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im CSP</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 1.0 des CSPs (04.08.2016) und Amendment 1.0 des CSPs (12.09.2017):</u></p> <p>Um Rückmeldungen internationaler Zulassungsbehörden zu berücksichtigen sowie zur fachlichen Klarstellung und administrativen Korrektur wurden folgende Änderungen am ursprünglichen Studienprotokoll vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Formulierung zu sekundären Zielen und sekundären Wirksamkeitsendpunkten. • Gemäß Version 1.0 des CSP sollte die Auxologie durch einen trainierten und verblindeten Auxologen erfolgen. In Amendment 1.0 wurde klargestellt, dass die Auxologie alternativ auch durch den Prüfarzt oder das Studienpersonal durchgeführt werden konnte, für die eine Verblindung nicht möglich war. • Um die Wachstumshistorie näher zu beschreiben, wurden, wenn verfügbar, Informationen zur Körpergröße vor dem Screening im Rahmen der medizinischen Vorgeschichte ergänzt. • Um für die vollständige Erhebung sämtlicher Untersuchungen im Rahmen der Screening-Phase mehr zeitliche Flexibilität zu gewährleisten, wurden die hierfür relevanten Zeiträume weniger strikt formuliert. Hierzu dienten die Formulierung „etwa“ sowie die Angabe von Empfehlungen. • Klarstellung der Formulierung zu Untersuchungen und zu Kriterien für eine Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ○ In Bezug auf die IGF-1-Spiegel wurde die Möglichkeit der klinischen Bewertung durch den Prüfarzt ergänzt. ○ Die Glukoseparameter wurden geändert, um mit der medizinischen Standardpraxis übereinzustimmen. Hierbei wurde ein Nüchterninsulinspiegel > 14 mIU/l als Kriterium entfernt. Es wurde klargestellt, dass der Prüfarzt eine antihyperglykämische Therapie einleiten konnte, wenn diese klinisch angezeigt war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Einschlusskriterien, um die Teilnahme an der Studie weniger restriktiv zu gestalten und mehr Studienteilnehmer zuzulassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein Körpermasseindex (Body-Mass-Index, BMI) innerhalb von $\pm 2,0$ SD vom mittleren BMI für die Skelettreife und das Geschlecht wurde als alternatives Einschlusskriterium für einen BMI innerhalb von $\pm 2,0$ SD vom mittleren BMI für das chronologische Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC-Standards ergänzt. ○ Der Zeitraum für die Anerkennung vorangegangener hGH-Stimulationstests und Röntgenaufnahmen wurde von sechs Monaten auf etwa sechs Monate angepasst. • Änderungen der Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Das Ausschlusskriterium bezüglich derjenigen Kinder, die zu klein für ihr Gestationsalter geboren wurden, wurde von „Kinder, die zu klein für das Gestationsalter geboren wurden (d. h. Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge) $\leq -2,0$ SD für das Gestationsalter“ zu „Kinder, die für das entsprechende Gestationsalter zu klein geboren wurden (d. h. ein Geburtsgewicht $\leq -2,0$ SD für das jeweilige Gestationsalter, mit oder ohne eine Geburtslänge $\leq -2,0$ SD für das entsprechende Gestationsalter)“ angepasst. • Südamerika wurde aus der Länderliste der geplanten Studienorte gestrichen. • Der Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie die Verfügbarkeit von Wirksamkeitsdaten wurden als Kriterien für die ITT-Population ergänzt. • Bei den Wirksamkeitsendpunkten wurde die Methodik dahingehend präzisiert, dass MMRM-Modelle zu verwenden waren und die Definition des Überlegenheitskriteriums wurde ergänzt. • Es wurde klargestellt, welche Mitarbeiter des Sponsors in Bezug auf die Behandlung verblindet waren und dass der Prüfarzt nicht verblindet war. • Es wurde die Information ergänzt, dass ein Nachweis neutralisierender Antikörper einen möglichen Grund für eine vorzeitige Beendigung der Studie für den Studienteilnehmer darstellen konnte. • Klarstellung der Formulierung, dass die Studienteilnehmer im Lonapegsomatropin-Arm im Studienverlauf mit 0,24 mg Somatropin/kg/Woche behandelt werden sollten. • In der Beschreibung untersagter Therapien wurde ergänzt, dass eine Verwendung von gewichtsreduzierenden Medikamenten oder Appetitzügler zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erlaubt waren. Dies diente der Klarstellung, dass, wie im ursprünglichen Protokoll vorgesehen, Patienten mit GHD und ADHS nicht auszuschließen waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass Patientendaten aus der Studie heiGHt von den Studienteilnehmern in der Extensionsstudie verwendet werden, die in die Teilnahme an der Extensionsstudie eingewilligt haben. • Eine Änderung wurde aufgrund eines ungenauen Zitats in Bezug auf die Identifizierung unerwarteter unerwünschter Reaktionen vorgenommen. • Die Patienten-ID wurde in der Liste der erforderlichen Mindestangaben für die Meldung eines SUE ergänzt. • In Bezug auf die Endpunkte wurde eine sequenzielle Prüfung der Endpunkte ergänzt. • Anpassung der Visiten für die Erhebung von Vitalparameter nach der Verabreichung der Studienmedikation sowie die Bewertung von Reaktionen an der Injektionsstelle • Gemäß Version 1.0 des CSPs sollte die Erhebung von Vitalparametern nach der Verabreichung der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen zu jeder der sechs Visiten erfolgen. In Amendment 1 des CSPs erfolgte die Anpassung der Visiten für Teilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf die erste und dritte Visite, sowie die erste Visite für Studienteilnehmer im Genotropin-Arm. • Die Bewertung von Reaktionen an der Injektionsstelle erfolgte für beide Behandlungsarme weiterhin zu jeder der sechs Visiten. • Es wurde ergänzt, dass Abweichungen bezüglich der Vorgaben in Appendix 1 des CSPs (hGH-Stimulationstest und weitere Untersuchungen) mit dem medizinischen Sachverständigen besprochen werden sollten. Diese Anpassung wurde vorgenommen, um unterschiedliche Praktiken in verschiedenen Regionen bei der Diagnose eines GHD sowie bei der Messung der Körpergröße zu berücksichtigen. • Das Blutvolumen für die Durchführung eines separaten ACTH-Tests und für eine erneute Laboruntersuchung wurde klargestellt. <p>Änderungen zwischen den SAP-Versionen</p> <p><u>Änderungen zwischen SAP Version 1.0 (13.09.2017) und SAP Version 2.0 (23.10.2017):</u></p> <p>Zwischen den Versionen wurden keine relevanten Änderungen vorgenommen.</p> <p><u>Änderungen zwischen SAP Version 2.0 (23.10.2017) und SAP Version 3.0 (22.01.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine detaillierte Beschreibung der erheblichen Protokollabweichungen, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten wurden in Kapitel 5 des SAP ergänzt. • Die Beschreibung für die Imputation von Daten wurde in Kapitel 6.1.2 des SAP aktualisiert. • Eine Beschreibung der Zuordnung ungeplanter Visiten nach Baseline sowie der Visite zum Ende der Studie wurde in Kapitel 6.1.3 des SAP ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Beschreibung für die Berechnung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) sowie des SDS der Wachstumsgeschwindigkeit wurden aktualisiert. Zudem wurde die Bestimmung des Alters, der Gesamtdauer der Behandlung (in Tagen), der Gesamtanzahl der geplanten Dosen, die tatsächliche Gesamtdosis (in mg) und der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline in Kapitel 6.2 des SAP ergänzt. • Die Formulierung in Kapitel 8.2 des SAP wurde aktualisiert, um den SDS der Wachstumsgeschwindigkeit einzuschließen. Zudem wurde eine Beschreibung zum Umgang mit Visite 3 in Bezug auf die Analyse des IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3 und IGFBP-3 SDS für die PK/PD-Population ergänzt. • Die detaillierte Definition der Subgruppen zur Ätiologie des GHD wurde in Kapitel 8.5 des SAP ergänzt. • Die Analysen bezüglich der Antikörper wurden in Kapitel 9.3 des SAP näher spezifiziert. • Bezüglich der Beschreibung der Exposition in Kapitel 9.11 des SAP wurden folgende Änderungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die geplante Gesamtdosis pro kg, die tatsächliche Gesamtdosis pro kg sowie die an das Körpergewicht angepasste Gesamtdosis sollten nicht mehr dargestellt werden. ○ Die Darstellung der tatsächlichen Gesamtdosis (in mg) wurde ergänzt. <p><u>Änderungen zwischen SAP Version 3.0 (22.01.2019) und SAP Version 4.0 (13.02.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund einer Rückmeldung der Food and Drug Administration (FDA) vom 25.01.2019 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Definition der ITT-Population in Kapitel 5 des SAP wurde von „alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die follow-up Wirksamkeitsdaten vorliegen“ zu „alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben“ angepasst. ○ Die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF-) Imputation für numerische und kategorische Variablen in Kapitel 6.1.2 des SAP wurde gelöscht. Es wurde eine nicht-Responder-Imputation für kategorische Variablen ergänzt. ○ In Kapitel 8.1 des SAP wurde verdeutlicht, dass die primäre Analyse des primären Endpunkts anhand des MMRM-Modells nach Durchführung der Dropout-Imputation erfolgt. ○ Die Testung von IGF-1 als Teil der Hypothesentests wurde in Kapitel 8.2 des SAP gelöscht. ○ Die Testung von IGF-1 in der Multiplizitätskontrolle wurde in Kapitel 8.6 des SAP gelöscht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Änderungen zwischen SAP Version 4.0 (13.02.2019) und SAP Version 5.0 (19.02.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund einer Rückmeldung der FDA vom 19.02.2019 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Imputation der zurückgekehrten Abbrecher in Kapitel 6.1.2 des SAP wurde gelöscht. Es gab nur zwei Teilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen. In der Studie gab es keine zurückgekehrten Abbrecher, die die Grundlage für die Imputation der beiden Teilnehmer bilden könnten. ○ Als primären Analyseverfahren sollte ein ANCOVA-Modell anstelle einer MMRM-Analyse verwendet werden. Kapitel 6.1.2 und Kapitel 8.1 des SAP wurden entsprechend angepasst. <p>Änderungen zwischen dem CSP und den SAP-Versionen</p> <p><u>Änderungen zwischen CSP Amendment 1 (12.09.2017) und SAP Version 5.0 (19.02.2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der ITT-Population wurde von „alle Randomisierten Patienten“ zu „alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben“ geändert. Für den primären Endpunkt wurde zusätzlich zu einer nicht-Überlegenheitsanalyse eine Überlegenheitsanalyse definiert. <p>Änderungen zwischen den SAP-Versionen und dem CSR</p> <p><u>Änderungen zwischen SAP Version 5.0 (19.02.2019) und dem CSR (07.05.2020):</u></p> <p>Folgende Analysen wurden post hoc für den CSR durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Analyse zur Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) gegenüber Baseline für jede Visite mittels ANCOVA-Modell, um den Unterschied in der Wirkung der Kovariate pro Visite zu berücksichtigen • Ergänzung der ANCOVA-Analyse zur Veränderung des QTcF-Wertes zu Woche 26 gegenüber Baseline und der Zusammenfassung der QTcF-Werte nach QTcF-Subgruppen zu Baseline, um den Unterschied zwischen den Baselinewerten in der QTcF-Analyse zu berücksichtigen. • Ergänzung der Subgruppenanalyse nach USA vs. nicht-USA zur Bewertung des Behandlungseffekts nach Region. • Ergänzung einer logistischen Regression zur Analyse des Anteils an Studienteilnehmern mit einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 8 cm/Jahr zu Woche 52, um die Studienteilnehmer mit einem verminderten Ansprechen auf die Behandlung in Bezug auf das Wachstum zu bestimmen. • Ergänzung einer Zusammenfassung zur Veränderung des durchschnittlichen IGF-1 SDS bei Studienteilnehmern mit einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 8 cm/Jahr und ≥ 8 cm/Jahr, um mögliche Ursachen für ein vermindertes Ansprechen auf die Behandlung in Bezug auf das Wachstum zu bewerten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um TEAE zu bewerten, die im Wesentlichen gleich sind, aber unter verschiedenen PT kodiert wurden, wurde eine Zusammenfassung der TEAE nach kombinierten Begriffen (Zusammenfassung von PT zu kombinierten Begriffen auf Basis der klinischen Beurteilung) und PT vorgenommen. • Nach dem Database Lock wurden Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Hierzu wurde eine Zusammenfassung erstellt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präpubertäre Kinder mit einem GHD (entweder isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1 sowie im Alter von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jungen: 3 - ≤ 12 Jahre ○ Mädchen: 3 - ≤ 11 Jahre 2. Beeinträchtigte Körpergröße, definiert als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren Körpergröße für das chronologische Alter und Geschlecht (SDS der standardisierten Körpergröße $\leq -2,0$) gemäß des 2000 CDC Growth Charts oder, nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor, $\geq 1,5$ SD unter der mittleren elterlichen Größe. 3. Ein BMI innerhalb von $\pm 2,0$ SD vom mittleren BMI für das chronologische Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC-Standards oder ein BMI innerhalb von $\pm 2,0$ SD vom mittleren BMI für die Skelettreife und das Geschlecht. 4. Diagnose eines GHD definiert als ein hGH-Spitzenwert von ≤ 10 ng/ml, der in zwei verschiedenen, auf validierten Testverfahren basierenden hGH-Stimulationstests bestätigt wurde. Einer oder beide hGH-Stimulationstests konnten im Screening ersetzt werden, wenn alternativ ein oder zwei gut dokumentierte, vorangegangene Tests (mit ordnungsgemäß aufgezeichneten Probenentnahmezeiten und Ergebnissen sowie dokumentiertem Schilddrüsenstatus des Patienten) vorlagen, die innerhalb von etwa sechs Monaten vor dem Screening durchgeführt wurden. Der höchste der beiden hGH-Spitzenwerte war für die Teilnahmeberechtigung ausschlaggebend. <p>Bei Patienten mit bekanntem Panhypopituitarismus (z. B. bei Patienten, die nach einer kranialen Bestrahlung einen Mangel an Thyroid-stimulierenden Hormon (TSH) und/oder ACTH aufwiesen oder die mit einem Mangel von mindestens zwei Hypophysenhormonen zusätzlich zum GHD geboren wurden), waren gegebenenfalls keine hGH-Stimulationstests erforderlich.</p> 5. Eine Skelettreife, die mindestens sechs Monate unter dem chronologischen Alter lag (eine entsprechende Röntgenaufnahme konnte bereits innerhalb von etwa sechs Monaten vor dem Screening gemacht werden; die Röntgenaufnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder das digitale Bild war an das Central Reading Center zu senden).</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Ein IGF-1-Spiegel zu Baseline von $\geq 1,0$ SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors. 7. Normale Funduskopie beim Screening (ohne Anzeichen/Symptome einer intrakraniellen Hypertension). 8. Kinder mit multiplen Hormonmängeln mussten über einen Zeitraum von etwa drei Monaten stabil auf ihre Hormonersatztherapien (stabile Dosis und normale Hormonwerte im Blut) für Veränderungen anderer Hypothalamus-Hypophysen-Achsen eingestellt sein. Die Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Schilddrüsenhormonmangel musste etwa sechs Monate vor dem Screening begonnen worden sein (und seit etwa drei Monaten stabil sein). Eine vorübergehende Anpassung der Glukokortikoidersatztherapie, sofern erforderlich, war zulässig. 9. Bei Mädchen: normaler 46, XX-Karyotyp (Informationen zum Karyotyp, die vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden). 10. Schriftliche, unterzeichnete Einwilligung der Eltern oder des/der Erziehungsberechtigten des Patienten und schriftliche Zustimmung des Patienten (wenn der Patient lesen, verstehen und unterschreiben konnte). <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg. 2. Vorausgegangene Verabreichung eines rekombinanten Somatotropin-Präparates oder einer IGF-1-Therapie. 3. Kinder mit früherem oder akutem intrakraniellen Tumorstadium, das durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Sellaregion (die Verwendung von Kontrastmittel wurde empfohlen) zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt wurde (MRT-Ergebnisse, die bereits bis zu etwa sechs Monate vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden). 4. Kinder, die für das entsprechende Gestationsalter zu klein geboren wurden (d. h. ein Geburtsgewicht $\leq -2,0$ SD für das jeweilige Gestationsalter, mit oder ohne eine Geburtslänge $\leq -2,0$ SD für das entsprechende Gestationsalter). 5. Unterernährung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumalbuminspiegel unterhalb des unteren Limits des Normalbereichs (Lower Limit of Normal, LLN) gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und ○ Serumeisenspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und ○ BMI $\leq -2,0$ SD vom mittleren BMI für das Alter und Geschlecht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Kinder mit psychosozialen Kleinwuchs. 7. Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs. 8. Andere Ursachen von Kleinwuchs wie Zöliakie (bestätigt durch einen Anti-Transglutaminase-Antikörper-Test), Hypothyreoidismus oder Rachitis. 9. Kinder mit einer malignen Erkrankung (gegenwärtig oder in der Vorgeschichte); Kinder mit Anzeichen eines Tumorstadiums; Kinder mit GHD und klinisch geheilten Tumoren konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor ggf. für die Teilnahme in Frage kommen. 10. Jede klinisch signifikante Anomalie, die das Wachstum oder die Beurteilung des Wachstums beeinträchtigen konnte (z. B. durch chronische Krankheiten wie Niereninsuffizienz oder in Folge von Therapien wie Bestrahlung des Rückenmarks). 11. Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus (HbA1c \geq 8,0 %) oder diabetischen Komplikationen. 12. Bekannte Chromosomenanomalien und andere medizinische Syndrome, von denen bekannt ist, dass sie sich auf das Wachstum auswirken (z. B. Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Russell-Silver-Syndrom, Kleinwuchs-Homöobox-Mutationen/Deletionen und Skelettdysplasien), mit Ausnahme der septooptischen Dysplasie. 13. Geschlossene Epiphysen. 14. Tanner-Stadium > 1 (eine geringfügige Schambehaarung allein war kein Ausschlussgrund). 15. Gleichzeitige Verabreichung anderer Behandlungen, die sich auf das Wachstum auswirken konnten, wie anabole Steroide, mit Ausnahme von Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrocortison oder Desmopressin). 16. Kinder, die eine Glukokortikoid-Therapie benötigten (z. B. Asthmatiker) und die während eines Kalenderjahres länger als einen Monat eine Dosis von > 400 µg/Tag Budesonid zur Inhalation oder etwas Vergleichbares einnahmen. Anmerkung zu annähernd vergleichbare Dosen: Fluticason: 264 µg/Tag, Beclomethason: 504 µg/Tag, Flunisolid 1.000 µg/Tag, Triamcinolon: 1.000 µg/Tag, Mometason: 211 µg/Tag, und Ciclesonid: 264 µg/Tag. 17. Schwerwiegende medizinische Erkrankungen und/oder Vorliegen einer Kontraindikation für die Behandlung mit Somatotropin. 18. Bekannte oder vermutete HIV-Infektion. 19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikamente. 20. Hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient und/oder die Eltern/der gesetzliche Vormund sich nicht an die Studienvorgaben halten würden. 21. Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		22. Jeder andere Grund, der den Patienten nach Ansicht des Prüferarztes daran gehindert hätte, die Teilnahme an der Studie abzuschließen oder die Studienvorgaben einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Sponsor: Ascendis Pharma A/S</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Multizentrische Studie durchgeführt an 54 Standorten in 14 Ländern (Armenien, Australien, Weißrussland, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Türkei, Ukraine, Vereinigte Staaten)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Lonapegsomatropin: Lonapegsomatropin wurde in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG einmal wöchentlich s.c) injiziert. Lonapegsomatropin wurde als lyophilisiertes Pulver in Einwegfläschchen aus Glas bereitgestellt, das mit 1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren war. Es waren zwei Konzentrationen erhältlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12,1 mg lyophilisiertes Pulver pro Fläschchen (11,0 mg/ml in rekonstituierter Form) • 24,2 mg lyophilisiertes Pulver pro Fläschchen (22,0 mg/ml in rekonstituierter Form) <p>Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde Lonapegsomatropin abwechselnd in die linke oder rechte Gesäßhälfte, den linken oder rechten Oberschenkel sowie links oder rechts in den Bauchbereich s.c. injiziert. Die Injektion erfolgte in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte.</p> <p>Genotropin: Genotropin wurde in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg KG einmal täglich (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/ Woche) s.c. injiziert. Genotropin wurde als lyophilisiertes Pulver in einer Zweikammerpatrone geliefert. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde Genotropin abwechselnd in die linke oder rechte Gesäßhälfte, den linken oder rechten Oberschenkel sowie links oder rechts in den Bauchbereich s.c. injiziert. Die Injektion erfolgte durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte. Es wurde empfohlen Genotropin in den Abendstunden/vor dem Schlafengehen zu verabreichen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 für beide Behandlungsarme <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen für beide Behandlungsarme • Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) über 52 Wochen für beide Behandlungsarme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel, IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS sowie die Normalisierung des IGF-1 SDS über 52 Wochen für beide Behandlungsarme <p>Weitere Endpunkte - Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse • Lokale Verträglichkeit (beurteilt durch den Probanden, die Eltern/Erziehungsberechtigten und den Prüfarzt) • Inzidenz von Anti-hGH-Antikörpern, einschließlich neutralisierender Antikörper (beide Behandlungsarme) sowie von unter Behandlung aufgetretenen Anti-mPEG-Antikörpern (Lonapegsomatropin-Arm) • IGF-1-Spiegel und IGF-1 SDS • Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchtern glukose- und Insulinspiegel, HbA1c) und Lipidparameter • Hormonspiegel: Schilddrüsenstatus und morgendliches Cortisol • Alle weiteren hämatologischen und biochemischen Blutparameter • Elektrokardiogramm (EKG) • Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen, Messung der Vitalparameter • Skelettreife zu Woche 52 <p>Weitere Endpunkte – PK/PD-Endpunkte</p> <p>Folgende Endpunkte wurden anhand eines Subsets der PK/PD-Analysepopulation erhoben (umfasst acht Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm nach 13 Wochen Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Profil von Lonapegsomatropin über eine Woche • PK-Profil von Somatropin über eine Woche • PK-Profil von mPEG über eine Woche • PD-Profil von IGF-1 und IGFBP-3 über eine Woche • PD-Profil von IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS über eine Woche • C_{max} für Somatropin bei einer Behandlung mit Lonapegsomatropin
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der Phase II-Studie ACP-001_CT-004 sowie auf publizierten Daten zu Studien mit Somatropin erfolgte die Berechnung des Stichprobenumfangs anhand der Einschätzung der Anzahl an Ereignissen, die zum Nachweis der nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin gegenüber einem täglich zu verabreichenden Somatropin-Präparat (Genotropin) erforderlich wären.</p> <p>Unter der Annahme einer SD von 3,5 cm/Jahr mit einer nicht-Unterlegenheitsmarge von 2,0 cm wird eine Stichprobengröße</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 147 Probanden in der ITT-Population benötigt, um die nicht-Unterlegenheit der Lonapegsomatropin-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit Genotropin mit einer Teststärke von 90 % nachzuweisen. Diese Berechnung der Stichprobengröße basiert auf einer 2:1-Randomisierung und einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Um leichte Ungleichgewichte bei der Randomisierung aufgrund der Stratifizierung der Randomisierung zu berücksichtigen, wurde eine Stichprobengröße von 150 randomisierten Studienteilnehmern gewählt.</p> <p>Zwei Drittel der 150 Teilnehmer (ca. 100 Teilnehmer) erhielten eine Lonapegsomatropin-Behandlung, es wurde davon ausgegangen, dass voraussichtlich 90 Teilnehmer dieses Behandlungsarms entsprechend des Protokolls behandelt werden würden (Per Protocol-Population).</p> <p>Ein Drittel der 150 Teilnehmer (ca. 50 Teilnehmer) erhielt eine Genotropin-Behandlung, es wurde davon ausgegangen, dass voraussichtlich 45 Teilnehmer dieses Behandlungsarms entsprechend des Protokolls behandelt werden würden (Per Protocol-Population).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Eine Interimsanalyse war nicht geplant.</p> <p>Aus folgenden Gründen war ein vorzeitiger Therapie- oder Studienabbruch möglich/angezeigt:</p> <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligung durch den Teilnehmer oder die Eltern/Erziehungsberechtigten. • Auftreten von UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten einer malignen Erkrankung während des Studienverlaufs. ○ Entwicklung einer gutartigen intrakraniellen Hypertension. ○ Auftreten von UE, die zum Wunsch des Prüfarztes oder der Eltern/des gesetzlichen Vertreters führten, die Behandlung abzubrechen (z. B. schwerwiegende vorübergehende kritische Erkrankungen, Verrutschen der Oberschenkelepiphyse, Skoliose, avaskuläre Nekrose, Entwicklung einer Lipoatrophie usw.). ○ Abnorme Laborwerte, die die Sicherheit des Teilnehmers beeinträchtigten, wenn der Prüfarzt oder der medizinische Monitor den Abbruch der Studie für erforderlich hielt. ○ Schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn das Absetzen des Prüfpräparats vom Teilnehmer bzw. seinen Eltern/Erziehungsberechtigten gewünscht oder vom Prüfarzt oder dem medizinischen Monitor als notwendig erachtet wurde. ○ Nachweis für die Entwicklung neutralisierender Antikörper (z. B. eine abgeschwächte Reaktion auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IGF-1 zusätzlich zu einem positiven Ergebnis im Test auf neutralisierende Antikörper).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme untersagter Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Östrogen ○ anabole Steroide und systemische Kortikosteroide, ausgenommen Budesonid zur Inhalation in einer Dosis von $\leq 400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für maximal einen Monat innerhalb eines Kalenderjahres und Glukokortikoide in vergleichbarer Dosis (annähernd vergleichbare Dosen: Fluticason: $264 \mu\text{g}/\text{Tag}$, Beclomethason: $504 \mu\text{g}/\text{Tag}$, Flunisolid $1.000 \mu\text{g}/\text{Tag}$, Triamcinolon: $1.000 \mu\text{g}/\text{Tag}$, Mometason: $211 \mu\text{g}/\text{Tag}$, und Ciclesonid: $264 \mu\text{g}/\text{Tag}$) ○ gewichtsreduzierende Medikamente oder Appetitzügler, ausgenommen zur Behandlung von ADHS • Wenn der Prüfarzt und/oder der Sponsor einen Abbruch der Studie aufgrund von Nichteinhaltung der Studienbedingungen oder schwerwiegender Protokollverletzung für erforderlich hielten. • Lost to follow-up <p>Therapieabbruch</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte während der Studie jederzeit abgebrochen oder in der Dosis verändert werden. Die Folgenden Symptome und Laboranomalien wurden als wichtigste Entscheidungsgrundlage für den Therapieabbruch oder die Änderung der Dosis betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den Lonapegsomatropin-Arm stellte der IGF-1-Wert zu Visite 3, 4 und 5 (48 - 72 Stunden nach der Verabreichung) den Maximalwert dar, während der IGF-1-Wert zu Visite 6 (7 Tage nach der Verabreichung) den Minimalwert darstellte. • Für den Genotropin-Arm (Verabreichung am Abend) stellte der morgendliche IGF-1-Wert (zu einer beliebigen Visite, inklusive Visite 6) den IGF-1-Durchschnittswert dar. • Ein IGF-1-Wert von $> +2,0 \text{ SD}$, festgestellt zu einer beliebigen Visite, sollte möglichst bald durch eine zweite Messung überprüft werden, wenn der Prüfarzt dies für klinisch signifikant hielt. Eine entsprechende Blutprobe zur Nachuntersuchung sollte im Lonapegsomatropin-Arm fünf bis sieben Tage nach der Dosis bzw. an einem beliebigen Tag für Teilnehmer des Genotropin-Arms entnommen werden. • Bei einem andauernden IGF-1-Wert $> +2,0 \text{ SD}$, der als klinisch bedenklich eingestuft wurde, konnte die Dosis der Studienmedikation wie folgt gesenkt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lonapegsomatropin: Reduktion auf die nächstniedrigere Dosisstufe ○ Genotropin: Reduktion um 20 % (auf $0,19 \text{ mg}/\text{kg}/\text{Woche}$) <p>Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosis ($0,24 \text{ mg}/\text{kg}/\text{Woche}$) aufgrund einer anschließenden unzureichenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IGF-1-Antwort musste mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukose-Parameter <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c > 6,2 % ○ Nüchternplasmaglukose > 5,5 mmol/l (100 mg/dl) ○ Glukosespiegel zwei Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation beim oralen Glukosetoleranztest \geq 7,8 mmol/l (140 mg/dl) <p>Bei Teilnehmern, die vor Beginn der Studienbehandlung eine grenzwertige Glukoseintoleranz oder Diabetes (z. B. Nüchternplasmaglukose 98 mg/dl und HbA1c 5,9 %) aufwiesen, war es ggf. angebracht die Hyperglykämie bedarfsgerecht zu behandeln, ohne dass die Behandlung mit der Studienmedikation initial angepasst wurde. Erreichte jedoch ein Teilnehmer ohne Anzeichen einer Glukoseintoleranz die oben genannten Glukoseparameter, sollten diese Parameter innerhalb von 2-4 Wochen erneut überprüft werden. Wenn die wiederholten Werte vergleichbar oder schlechter waren, konnte die Lonapegsomatropin-Dosis auf die nächstniedrigere Dosis (um ca. 20 %) verringert werden. Bei Teilnehmern, die Genotropin erhielten, konnte die Dosis um ca. 20 % reduziert werden. Alternativ konnte eine geeignete antiglykämische Therapie eingeleitet werden. Wenn eine angemessene Nachbeobachtung eine zunehmende Verschlechterung der Glukoseintoleranz ergab, konnten weitere Anpassungen der Dosis der Studienmedikation in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wenn ein Studienteilnehmer eines der oben aufgeführten Kriterien oder ein schweres GH-bedingtes UE zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie entwickelt (z. B. periphere Ödeme, starke Kopfschmerzen, intrakranielle Hypertonie oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und/oder abnorme Laborwerte), konnte der Prüfarzt oder der medizinische Monitor/Sponsor (und ISC, falls erforderlich) eine Dosisänderung vorschlagen.</p> <p>Im Falle eines vorzeitigen Studien-/Therapieabbruchs aus einem der oben genannten Gründe (einschließlich der Rücknahme der Einverständniserklärung) sollte der Studienteilnehmer ermutigt werden, an allen verbleibenden Visiten teilzunehmen. Die Gründe für den vorzeitigen Therapie-/Studienabbruch oder für versäumte Besuche wurde in der Datenbank dokumentiert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:Genotropin) randomisiert. Hierbei wurde ihnen eine eindeutige Randomisierungsnummern zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich; männlich) • Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) • maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; >5 ng/ml). Die Zuweisung des Stratums erfolgte auf Grundlage des höheren hGH-Spiegels der beiden Stimulationstests.
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	Die Teilnehmer wurden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:Genotropin) randomisiert. Bei der heIGHt handelt es sich um eine Open Label Studie. Geschulte Auxologen der einzelnen Studienzentren blieben, so weit wie möglich, hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen verblindet. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Jede aus Sicherheitsgründen notwendige Entblindung dieser Personen vor dem Database Lock musste dokumentiert werden.
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?	Sobald die Ergebnisse des Screenings zur Studieneignung des Patienten vorlagen und vom medizinischen Monitor/Experten überprüft worden waren, wurde der Patient zentral einem der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Hierbei wurde ihm eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen.
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) nicht verblindet* b) nicht verblindet* c) verblindet** Bei der Studie handelt es sich um eine Open Label Studie. *Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die Intervention durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit und -technik in den beiden Behandlungsarme wurde eine Verblindung als nicht adäquat erachtet. **Die Auxologen in den jeweiligen Studienzentren waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung der Probanden so weit wie möglich verblindet. Wichtige Mitarbeiter des Sponsors (einschließlich des medizinischen Monitors/medizinische Sachverständige und der Statistiker) waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da es sich um eine Open Label Studie handelt.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Sofern nicht anders angegeben basierten alle statistischen Tests, mit Ausnahme der nicht-Unterlegenheitstests, auf einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem 95 %-KI. Die nicht-Unterlegenheitstests basierten auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Baseline war definiert als die Erhebung zu Visite 1. Sofern Daten zu Visite 1 fehlten, wurden stattdessen die Daten aus dem Screening als Baseline verwendet.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte sowohl für die ITT-Population als auch für die PP-Population. • Die absoluten Werte und die mittlere Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline werden für beide Behandlungsarme für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt. • Test auf nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Lonapegsomatropin gegenüber Genotropin unter Verwendung einer nicht-Unterlegenheitsmarge von 2,0 cm/Jahr, gefolgt von einer Prüfung der Überlegenheit, sofern die nicht-Unterlegenheit festgestellt wurde. • Die primäre Analyse erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells unter Imputation fehlender Daten. Hierbei wurde die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 als Antwortvariable in das Modell aufgenommen. Darüber hinaus schloss das Modell das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert), die Differenz der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und des durchschnittlichen SDS der elterlichen Körpergröße als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren ein. • Die Imputation fehlender Daten erfolgte unter der Annahme einer zufälligen Verteilung der fehlenden Werte. Zur Imputation wurde die MCMC-Methode unter der Annahme multivariater Normalität verwendet. Für die Imputation wurden das Geschlecht, das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert), die Differenz zwischen der standardisierten Körpergröße (berechnet in SDS) und dem elterlichen SDS der Körpergröße, sowie alle verfügbaren Werte der Körpergröße nach Baseline als Variable einbezogen. Die Imputation für Visiten nach Baseline erfolgte anhand von 100 simulierten Datensätzen. • Um eine Gesamtschätzung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit einem entsprechenden KI und zugehörigem p-Wert zu erhalten, wurden die Schätzungen aus 100 angepassten Modellen für jeden der 100 simulierten Datensätze kombiniert. • Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ein zweiseitiges 95 %-KI für die Differenz der LS-MW zwischen den beiden Behandlungsarmen zu Woche 52 berechnet. Wenn die untere Grenze des KIs $>-2,0$ cm war (Nichtunterlegen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>heitsgrenze), galt die nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin in Bezug auf die Wirksamkeit als nachgewiesen. Wenn die untere Grenze des KIs > 0 war, galt eine Überlegenheit von Lonapegsomatropin als nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Interaktion zwischen Behandlung und Kovariate sollte, wo angemessen, im Rahmen der Modellanalyse untersucht werden (Vorgabe des SAP). Entsprechend wurde für den CSR die Analyse der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit unter Hinzufügen der Interaktion zwischen Behandlung und Alter zum primären Analysemodell durchgeführt. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte sowohl für die ITT-Population als auch für die PP-Population. • Die absoluten Werte und die mittlere Veränderung der Werte gegenüber Baseline werden für beide Behandlungsarme für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt. <p><u>Kontinuierliche Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für kontinuierliche Analysen wurde ein MMRM-Modell verwendet, das folgende Kovariaten, Faktoren und Effekte einschloss: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit: Das MMRM-Modell schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und die Differenz zwischen der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und dem elterlichen SDS als Kovariaten, das Geschlecht als festen Faktor sowie den Teilnehmer als zufälligen Effekt ein. ○ Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS), sowie absolute Werte und Veränderung des IGF-1, IGFBP-3, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS: Das MMRM-Modell schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und den Wert des jeweiligen Laborparameters zu Baseline als Kovariaten, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt, die Interaktion aus Behandlung und Erhebungszeitpunkt und das Geschlecht als feste Faktoren sowie den Teilnehmer als zufälligen Effekt ein. • Es wurden keine fehlenden Werte vor der Durchführung der MMRM-Analysen imputiert. • Für die Auswertung der PK/PD-Population wurden die Durchschnittswerte der Erhebungen zu Stunde 48 und 72 an Visite 3 (Woche 13) der IGF-1, IGF-1 SDS-, IGFBP-3-, IGFBP-3 SDS-Werte als Werte für Visite 3 definiert. • Für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) erfolgte eine Sensitivitätsanalyse anhand von ANCOVA-Modellen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Modell 1 schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und die standardisierte Körpergröße

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(berechnet mittels SDS) zu Baseline als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Modell 2 enthielt dieselben Faktoren und Kovariablen wie Modell 1 sowie zusätzlich die Interaktion zwischen Behandlung und Alter. <p><u>Binäre Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den binären Endpunkt „Anteil an Studienteilnehmern, die eine Normalisierung des Serum IGF-1 SDS erreichten“ wurde ein Normbereich von 0 - (+2,0) definiert. Darüber hinaus wurden folgende Normbereiche untersucht: -2,0 - (+2,0) und -1,0 - (+2,0). • Der mittlere IGF-1 SDS wurde zu den Visiten 3, 4 und 5. Der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Normalisierung des Serum IGF-1 SDS im Bereich von 0 – (+2,0) erreichten, basierte auf dem mittleren IGF-1 SDS-Werten zu den Visiten 3, 4 und 5. • Der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Normalisierung des Serum IGF-1 SDS im Bereich von 0 – (+2,0) erreichten, wurde mittels logistischer Regression ermittelt, die bezüglich des Alters zu Baseline und des IGF-1 SDS zu Baseline adjustiert wurde. <p>Studienpopulationen:</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Die ITT-Population schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>PP-Population</u></p> <p>Die PP-Population schloss diejenigen Studienteilnehmer der ITT-Population ein, für die relevante Daten zur Auswertung zur Verfügung standen. Studienteilnehmer wurden anhand folgender Kriterien für die PP-Population ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer, für die eine Diagnose vorlag, die bekanntermaßen das Wachstum beeinflusst (Ausschlusskriterien 4 - 6, 10, 12 und 13) • Studienteilnehmer, die nicht gemäß ihrer Randomisierung behandelt wurden • Studienteilnehmer die mindestens fünf Dosen Lonapegsomatropin oder 35 Dosen Genotropin verpassten oder überdosierten • Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn eine untersagte Begleitmedikation erhielten (Ausschlusskriterien 15 und 16) • Studienteilnehmer, für die in der Visite zu Woche 52 keine Erfassung der Körpergröße erfolgte <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die Safety-Population schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PK-/PD-Population</p> <p>Die PK-/PD-Population schloss diejenigen Studienteilnehmer der Safety-Population ein, für die PK-/PD-Beurteilungen erfolgten.</p> <p>Die PK-/PD-Population beinhaltete ein Subset an Studienteilnehmern aus dem Lonapegsomatropin-Arm, die im Voraus als PK-/PD-Subset identifiziert wurden. Studienteilnehmer dieses Subsets nahmen wie geplant an Visite 3 teil und gaben vor der Dosis sowie 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120 und 168 Stunden nach der Dosis Blutproben ab.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml) • Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch, isoliert organisch (bestätigt durch abnormes MRT), multiple Hypophysenhormondefekte) <p>Die folgenden Subgruppenmerkmale wurden ad hoc definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (US, nicht US) <p>Ad hoc Analysen</p> <p>Die folgenden ad hoc-Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) gegenüber Baseline für jede Visite mittels ANCOVA-Modell, um den Unterschied in der Wirkung der Kovariate pro Visite zu berücksichtigen. • ANCOVA-Analyse der Veränderung des QTcF-Wertes zu Woche 26 gegenüber Baseline und Zusammenfassung der QTcF-Werte nach QTcF-Subgruppen zu Baseline, um den Unterschied zwischen den Baselinewerten in der QTcF-Analyse zu berücksichtigen. • Subgruppenanalyse nach US vs. nicht US zur Bewertung des Behandlungseffekts nach Region. • Logistische Regression zur Analyse des Anteils an Studienteilnehmern mit einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 8 cm/Jahr zu Woche 52, um die Studienteilnehmer mit einem verminderten Ansprechen auf die Behandlung in Bezug auf das Wachstum zu bestimmen. • Zusammenfassung der Veränderung des durchschnittlichen IGF-1 SDS bei Studienteilnehmern mit einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 8 cm/Jahr und ≥ 8 cm/Jahr, um mögliche Ursachen für ein vermindertes Ansprechen auf die Behandlung in Bezug auf das Wachstum zu bewerten. • Um TEAE zu bewerten, die im Wesentlichen gleich sind, aber unter verschiedenen PT kodiert wurden, wurde eine Zusammenfassung der TEAE nach kombinierten Begriffen (Zusammenfassung von PT zu kombinierten Begriffen auf Basis der klinischen Beurteilung) und PT vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nach dem Database Lock wurden Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms auf Anti-Lonapegsomatropin-Antikörper getestet. Hierzu wurde eine Zusammenfassung erstellt.
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	Lonapegsomatropin: a) 106 b) 105 c) 105 Genotropin: a) 56 b) 56 c) 56
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lonapegsomatropin: <ul style="list-style-type: none"> Widerruf der Einverständniserklärung: n = 1 Genotropin: <ul style="list-style-type: none"> Lost to follow-up: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> Screening/Einschluss des ersten Studienteilnehmers: 15. November 2016 Studienabschluss des letzten Studienteilnehmers: 17. Januar 2019 Datum des CSRs: 07. Mai 2020 (Version 2.0, finaler CSR) [Hinweis: Version 1.0 des CSRs wurde nicht wirksam.]
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	protokollkonformes Studienende
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [5, 8, 10]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

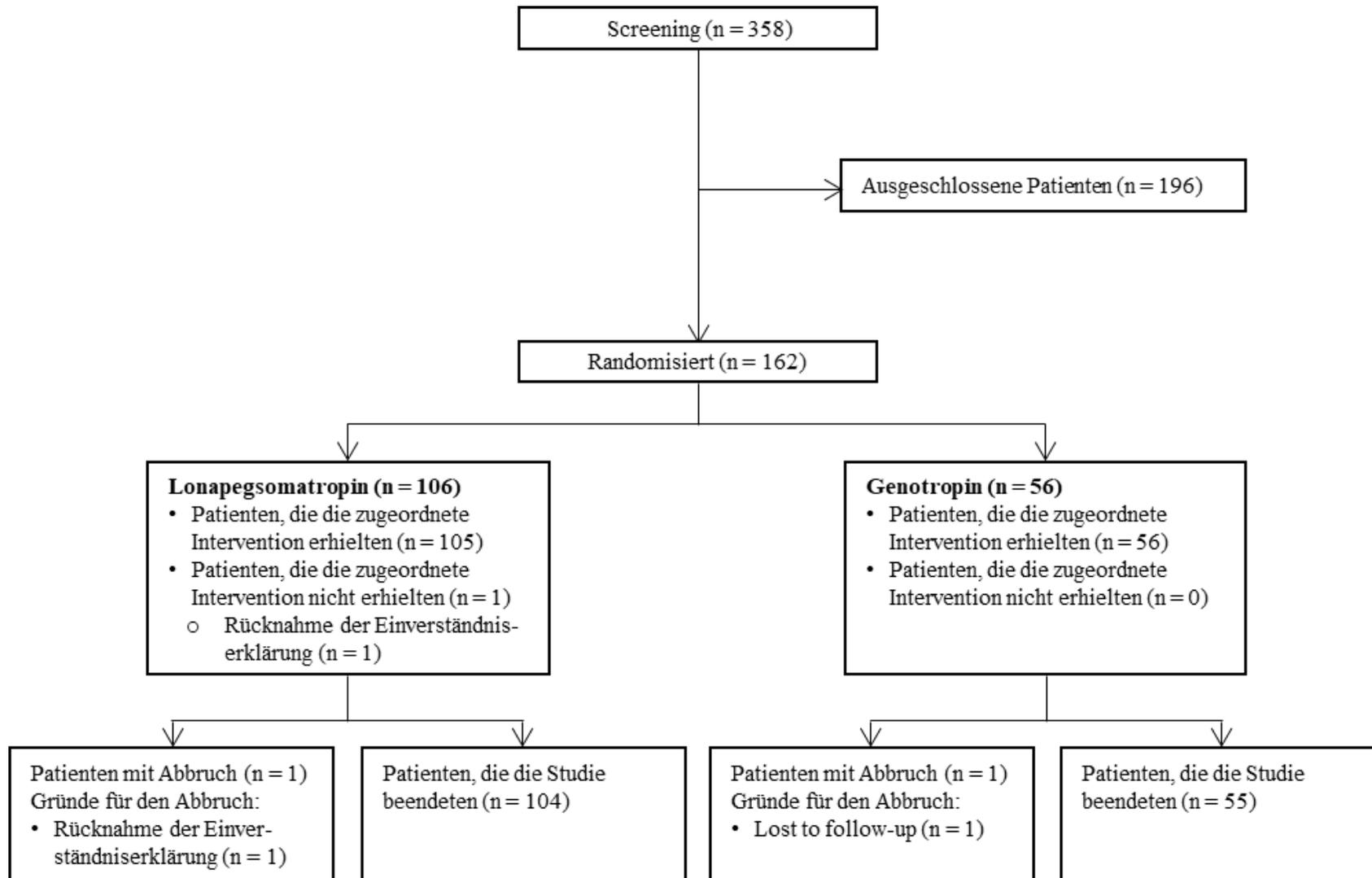


Abbildung 4-31: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie heIGHT

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CT-301-CN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CT-301-CN ist eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von einem wöchentlich zu verabreichenden Somatropin-Präparat (Lonapegsomatropin) im Vergleich zu einem regulären täglich zu verabreichenden Somatropin-Präparat (Norditropin) über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD in China.</p> <p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis der nicht-Unterlegenheit von einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu einem täglich verabreichten Somatropin-Präparat in Bezug auf die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit nach 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin, im Vergleich zu einem, täglich verabreichtem Somatropin-Präparat bei präpubertären Kindern mit GHD über 52 Wochen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit der Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) des Serum-IGF-1, IGFBP-3, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS und die Normalisierung des IGF-1 SDS Bewertung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu einem, täglich verabreichtem Somatropin-Präparat bei präpubertären Kindern mit GHD. Bewertung der Pharmakokinetik der Patientengruppe
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1)</p> <p>Verblindung: Open Label</p> <p>Studiendesign: zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studienhorizont: Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu sechs Wochen und einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Zwischen dem Screening und der ersten Studienvisite lagen etwa zwei Wochen. Die Gesamtstudiendauer für jeden Studienteilnehmer betrug somit etwa 60 Wochen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im CSP</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 1.0 des CSPs (02.04.2019) und Version 2.0 des CSPs (30.07.2019)</u></p> <p>Die Änderungen erfolgten vor dem Einschluss des ersten Studienteilnehmers.</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 2.0 des CSPs (30.07.2019) und Version 3.0 des CSPs (16.03.2020)</u></p> <p>Version 3.0 des CSPs wurde nicht vor einer erneuten Anpassung wirksam.</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 3.0 des CSPs (16.03.2020) und Version 4.0 des CSPs (31.08.2020)</u></p> <p>Version 3.0 des CSPs wurde nicht vor einer erneuten Anpassung wirksam.</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 2.0 des CSPs (30.07.2019) und Version 4.0 des CSPs (31.08.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Kriterien für die Zulassung eines neuen Arzneimittels in China zu erfüllen erfolgte eine Erhöhung der Fallzahl von insgesamt 75 auf 150 Studienteilnehmer. Das Zuteilungsverhältnis von 2:1 wurde beibehalten. • Um die Flexibilität der Medikamentenversorgung zu erhöhen, wurden beide Konzentrationen von Lonapegsomatopin für alle Körpergewichtsbereiche zugänglich gemacht. Die jeweiligen Injektionsvolumina wurden im CSP tabellarisch dargestellt. • Bezüglich der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline wurden folgende Definitionen vorgenommen: Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline wird auf Basis historischer Messwerte bestimmt, die zwölf Monate vor der Screening-Phase erhoben wurden. Sofern keine historischen Aufzeichnungen vorliegen oder die Genauigkeit der historischen Daten aufgrund einer Ungenauigkeit der verwendeten Messgeräte fraglich ist, wird die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline nicht länger als sekundärer Endpunkt betrachtet. Stattdessen soll die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu jeder Visite erfasst werden und eine deskriptive Statistik für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen verwendet werden. • Einschlusskriterium 4 wurde auf Basis der diagnostischen Kriterien für GHD, die von der Endocrine Genetics and Metabolism Group of Chinese Pediatric Society der Chinese Medical Association veröffentlicht wurden angepasst. Der erlaubte Maximalwert innerhalb des hGH-Stimulationstests wurde entsprechend von ≤ 10 ng/ml auf < 10 mg/ml angepasst. • Einschlusskriterium 6 wurde auf Basis der Empfehlungen des Japan Advisory Committee on Science and Technology bezüglich einer Thyroxinersatztherapie bei pädiatrischen Patienten angepasst. Entsprechend wurde der notwendige Zeitraum für eine bestehende Therapie von sechs Monaten auf drei Monate verkürzt. Ebenso wurde der Zeitraum, in dem eine stabile Dosis der Thyroxinersatztherapie bestehen musste von drei Monaten auf einen Monat verkürzt. • Es wurde eine telefonische Nachbeobachtung der Studienteilnehmer an Tag 3 oder Tag 4 nach Visite 6 zugefügt, um eine vollständige Erfassung von Verträglichkeitsdaten zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Da bei der Detektion der Somatotropinkonzentration im Blut eine Kreuzreaktion mit Lonapegsomatropin vorliegt wurde für Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms eine Bestimmung der Lonapegsomatropin-Konzentration zugeführt. Diese Vorgehensweise ermöglichte die Ermittlung der genauen Somatotropinkonzentration im Blut. • Die Durchführung einer Funduskopie wurde auf eine Fundusuntersuchung mit jedweder Methode erweitert, sofern ein Papillenödem oder Anzeichen einer intrakraniellen Hypertension vorlagen. • Die Definition von UE und SUE wurde gemäß der GCP-Vorgaben mit dem Stand 01.07.2020 angepasst. <p><u>Änderungen zwischen Version 4.0 des CSPs (31.08.2020) und Version 5.0 des CSPs (08.09.2021)</u></p> <p>Folgende Änderungen des CSPs wurden als Reaktion auf den COVID-19 Ausbruch vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern Studienteilnehmer aufgrund von Verkehrsbeschränkungen durch nationale/lokale Richtlinien zur Ausbruchskontrolle nicht zu einer Visite im Studienzentrum erscheinen konnten, war eine Durchführung der jeweiligen Tests in der unmittelbaren Umgebung des Studienteilnehmers möglich. • Die Vorgaben für die Erhebung der Körpergröße sollten, sofern unter den gegebenen Umständen möglich, eingehalten werden. • Röntgenaufnahmen zur Bestimmung der Skelettreife konnten in der unmittelbaren Umgebung des Studienteilnehmers angefertigt werden. Sie wurden einheitlich im Studienzentrum ausgewertet. • Eine Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers oder dessen gesetzlicher Vertreter konnte alternativ beispielsweise postalisch, per E-Mail oder per Telefonat/Videoanruf erfolgen. Die Einwilligungserklärung sollte anhand des üblichen Verfahrens bestätigt werden, sobald der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter in der Lage waren das Studienzentrum zu besuchen. <p>Zusätzlich wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Studienarzt sollte zusätzlich zu abnormen Parametern des Glukosemetabolismus, das Diabetesrisiko des Studienteilnehmers als Voraussetzung für eine Dosisanpassung der Studienmedikation berücksichtigen. • Erläuterungen zu den Reaktionen am Verabreichungsort wurden ergänzt. • Es wurde ergänzt, dass der SDS des IGF-1 sowie des IGFBP-3 durch das Zentrallabor bereitgestellt wurde. Eine separate Berechnung war nicht mehr notwendig. • Es wurde ergänzt, dass Laborparameter außerhalb des Normalbereichs nur dann als UE berichtet werden sollten, sofern diese nach Ermessen des Studienarztes klinisch relevant waren. <p>Änderungen zwischen dem CSP und dem SAP</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 5.0 des CSPs (08.09.2021) und Version 1.0 des SAP (28.02.2022)</u></p> <p>Es erfolgten keine Änderungen zwischen dem CSP und dem SAP.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderungen zwischen dem SAP und dem CSR</p> <p><u>Änderungen zwischen Version 1.0 des SAP (28.02.2022) und Version 2.0 des CSR (29.03.2023)</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede in den IGF-1-PD-Profilen der Behandlungsgruppen und der Tatsache, dass die IGF-1-Spiegel bei wöchentlicher Gabe von Lonapegsomatropin einem vorhersehbaren wellenförmigen Muster folgen, wurde eine ad hoc Analyse des IGF-1 SDS durchgeführt. Auf der Grundlage von Studien mit Lonapegsomatropin bei Kindern mit GHD wurde ein populationsbezogenes nichtlineares PD-Modell mit gemischten Effekten für IGF-1 entwickelt und zur Entwicklung eines linearen gemischten Modells mit Taylor-Reihen verwendet, um die simulierten IGF-1-Profile der mit Lonapegsomatropin behandelten Kinder anzupassen. Die vorhergesagten durchschnittlichen Ergebnisse des IGF-1 SDS in der Studie CT-301-CN wurden auf der Grundlage der Formel des gemischten Modells berechnet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präpubertäre Kinder mit einem GHD (entweder isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1 im Alter von 3 - ≤ 17 Jahren. 2. Beeinträchtigte Körpergröße, definiert als $\geq 2,0$ SD unter der mittleren Körpergröße für das chronologische Alter und Geschlecht (SDS der standardisierten Körpergröße $\leq -2,0$). (Der Referenzwert für die Körpergröße gesunder Kinder basiert auf den Daten der Erhebung über die körperliche Entwicklung von Kindern im Alter von 0 - 18 Jahren in neun chinesischen Städten im Jahr 2005.) 3. Ein BMI innerhalb von $\pm 2,0$ SD des mittleren BMI für das chronologische Alter und Geschlecht bei gesunden Kindern (d. h. $-2,0 \leq \text{BMI SDS} \leq +2,0$), oder ein BMI innerhalb von $\pm 2,0$ SD vom mittleren BMI für die Skelettreife und das Geschlecht. 4. Diagnose eines GHD, definiert als ein hGH-Spitzenwert von < 10 ng/ml, der in zwei verschiedenen, auf validierten Testverfahren basierenden hGH-Stimulationstests bestätigt wurde. Einer oder beide hGH-Stimulationstests konnten im Screening ersetzt werden, wenn alternativ ein oder zwei gut dokumentierte, vorangegangene Tests (mit ordnungsgemäß aufgezeichneten Probeentnahmezeiten und Ergebnissen sowie dokumentiertem Schilddrüsenstatus des Patienten) vorlagen, die innerhalb von etwa sechs Monaten vor dem Screening durchgeführt wurden. Der höchste der beiden hGH-Spitzenwerte war für die Teilnahmeberechtigung ausschlaggebend. <p>Bei Patienten mit bekanntem Panhypopituitarismus (z. B. bei Patienten, die nach einer kraniellen Bestrahlung einen Mangel an TSH und/oder ACTH aufwiesen oder die mit einem Mangel von mindestens zwei Hypophysenhormonen, zusätzlich zum</p>

		<p>GHD geboren wurden), waren gegebenenfalls keine hGH-Stimulationstests erforderlich.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Eine Skelettreife, die mindestens sechs Monate unter dem chronologischen Alter lag (eine entsprechende Röntgenaufnahme konnte bereits innerhalb von etwa sechs Monaten vor dem Screening gemacht werden. Das Röntgenbild wurde vom Prüfarzt oder vom benannten Studienpersonal anhand des Atlas von Greulich und Pyle (G-P) bewertet). 6. Ein IGF-1-Spiegel zu Baseline von $\geq 1,0$ SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors. 7. Normale Funduskopie beim Screening (ohne Anzeichen/Symptome einer intrakraniellen Hypertension). 8. Kinder mit multiplen Hormonmängeln mussten über einen Zeitraum von etwa drei Monaten stabil auf ihre Hormonersatztherapien (stabile Dosis und normale Hormonwerte im Blut) für Veränderungen anderer Hypothalamus-Hypophysen-Achsen eingestellt sein. Die Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Schilddrüsenhormonmangel musste etwa drei Monate vor dem Screening begonnen worden sein (und seit etwa einem Monat stabil sein). Eine vorübergehende Anpassung der Glukokortikoidersatztherapie, sofern erforderlich, war zulässig. 9. Bei Mädchen: normaler 46 XX Karyotyp (Informationen zum Karyotyp, die vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden). 10. Schriftliche, unterzeichnete Einwilligung der Eltern oder des/der Erziehungsberechtigten des Studienteilnehmers und schriftliche Zustimmung des Studienteilnehmers (wenn der Proband acht Jahre oder älter war). <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg. 2. Vorausgegangene Verabreichung eines rekombinanten Somatotropin-Präparates oder einer IGF-1-Therapie. 3. Kinder mit früherem oder akutem intrakraniellen Tumorstadium, das durch eine MRT-Untersuchung der Sellaregion (die Verwendung von Kontrastmittel wurde empfohlen) zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt wurde (MRT-Ergebnisse, die bereits bis zu etwa sechs Monate vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden) 4. Kinder, die für das entsprechende Gestationsalter zu klein geboren wurden (d. h. ein Geburtsgewicht unterhalb des 10. Perzentil für das jeweilige Gestationsalter und Geschlecht) 5. Unterernährung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumalbuminspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und ○ Serumeisenspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ BMI \leq -2,0 SD vom mittleren BMI für das Alter und Geschlecht 6. Kinder mit psychosozialem Kleinwuchs 7. Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs 8. Andere Ursachen von Kleinwuchs wie Zöliakie (bestätigt durch einen Anti-Transglutaminase-Antikörper-Test), Hypothyreoidismus oder Rachitis. 9. Kinder mit einer malignen Erkrankung (gegenwärtig oder in der Vorgeschichte); Kinder mit Anzeichen eines Tumorwachstums; Kinder mit GHD und klinisch geheilten Tumoren konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor ggf. für die Teilnahme in Frage kommen. 10. Jede klinisch signifikante Anomalie, die das Wachstum oder die Beurteilung des Wachstums beeinträchtigen konnte (z. B. durch chronische Krankheiten wie Niereninsuffizienz oder in Folge von Therapien wie einer Bestrahlung des Rückenmarks). 11. Patienten mit Diabetes mellitus. 12. Bekannte Chromosomenanomalien und andere benannte medizinische Syndrome, von denen bekannt ist, dass sie sich auf das Wachstum auswirken (z. B. Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Russell-Silver-Syndrom, Kleinwuchs-Homöbox-Mutationen/Deletionen und Skelettdysplasien), mit Ausnahme der septooptischen Dysplasie. 13. Geschlossene Epiphysen. 14. Tanner-Stadium > 1. 15. Gleichzeitige Verabreichung anderer Behandlungen, die sich auf das Wachstum auswirken könnten, wie anabole Steroide, mit Ausnahme von Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrocortison oder Desmopressin). 16. Kinder, die eine Glukokortikoid-Therapie benötigen (z. B. Asthmatiker) und die während eines Kalenderjahres länger als einen Monat eine Dosis von \geq 400 µg/Tag Budesonid zur Inhalation oder etwas Vergleichbares einnahmen. Anmerkung zu annähernd vergleichbare Dosen: Fluticason: 264 µg/Tag, Beclomethason: 504 µg/Tag, Flunisolid 1.000 µg/Tag, Triamcinolon: 1.000 µg/Tag, Mometason: 211 µg/Tag, und Ciclesonid: 264 µg/Tag 17. Schwerwiegende medizinische Erkrankungen und/oder Vorliegen einer Kontraindikation für die Behandlung mit Somatropin. 18. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikamente. 19. Hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient und/oder die Eltern/der gesetzliche Vormund sich nicht an die Studienvorgaben halten würden. 20. Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		21. Jeder andere Grund, der den Patienten nach Ansicht des Prüferarztes daran gehindert hätte, die Teilnahme an der Studie abzuschließen oder die Studienvorgaben einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Visen Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Die Studie wurde an 19 Studienzentren in China durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Lonapegsomatropin: Lonapegsomatropin wurde in einer Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg KG einmal wöchentlich s.c. injiziert. Lonapegsomatropin wurde als lyophilisiertes Pulver in Einwegfläschchen aus Glas bereitgestellt, das mit 1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren war. Es waren zwei Konzentrationen erhältlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12,1 mg lyophilisiertes Pulver pro Fläschchen (11,0 mg/ml in rekonstituierter Form) • 24,2 mg lyophilisiertes Pulver pro Fläschchen (22,0 mg/ml in rekonstituierter Form) <p>Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde Lonapegsomatropin abwechselnd in die linke oder rechte Gesäßhälfte, den linken oder rechten Oberschenkel sowie links oder rechts in den Bauchbereich s.c. injiziert. Die Injektion erfolgte in den Morgenstunden durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte.</p> <p>tägliches Somatropin (Norditropin) Im Rahmen der Studie wurde Norditropin als tägliches Somatropin-Präparat eingesetzt. Norditropin wurde in einer Dosis von 0,034 mg Somatropin/kg KG einmal täglich (äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg/Woche) s.c. injiziert. Norditropin (1,5 ml, 5 mg Somatropin) wurde als Fertigpen bereitgestellt. Um lokale Nebenwirkungen zu minimieren, wurde Norditropin abwechselnd in die linke oder rechte Gesäßhälfte, den linken oder rechten Oberschenkel sowie links oder rechts in den Bauchbereich s.c. injiziert. Die Injektion erfolgte durch das Studienpersonal oder durch den Studienteilnehmer bzw. dessen Eltern/Erziehungsberechtigte. Es wurde empfohlen Norditropin in den Abendstunden/ vor dem Schlafengehen zu verabreichen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 für beide Behandlungsarme <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen für beide Behandlungsarme standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) und die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) über 52 Wochen für beide Behandlungsarme IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel, IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS sowie die Normalisierung des IGF-1 SDS über 52 Wochen für beide Behandlungsarme <p>Weitere Endpunkte - Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von UE lokale Verträglichkeit (beurteilt durch den Studienteilnehmer, die Eltern/Erziehungsberechtigten und den Prüfarzt) Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchternblutglukose- und Insulinspiegel, HbA1c) und Lipidparameter Hormonspiegel: Schilddrüsenstatus und morgendliches Cortisol alle weiteren hämatologischen und biochemischen Blutparameter EKG Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen, Messung der Vitalparameter Skelettreife zu Woche 52 <p>Weitere Endpunkte - PK</p> <ul style="list-style-type: none"> hGH-Serumkonzentration über 52 Wochen bei Studienteilnehmern aus dem Lonapegsomatropin-Arm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der pivotalen Phase III-Studie (ACP-011_CT-301 (heiGHt)) erfolgte die Berechnung des Stichprobenumfangs anhand der Einschätzung der Anzahl an Ereignissen, die zum Nachweis der nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin gegenüber einem täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat (Norditropin) erforderlich wären.</p> <p>Auf Basis der Studie heiGHt wurde angenommen, dass der Unterschied zwischen dem Lonapegsomatropin-Arm und dem Vergleichsarm, in dem die Studienteilnehmer tägliches Somatotropin erhielten, 0,86 cm/Jahr betragen und eine SD von 3,5 cm/Jahr aufweisen würde.</p> <p>Bei einer nicht-Unterlegenheitsmarge von 2,0 cm war eine Stichprobengröße von insgesamt 72 Studienteilnehmern (48:24) in der ITT-Population erforderlich, um die nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu einem täglichen Somatotropin-Präparat mit einer Teststärke von 90 % nachzuweisen. Diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berechnung der Stichprobengröße basierte auf einer 2:1-Randomisierung und einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Um ausreichende Sicherheitsdaten für die Beantragung der Zulassung eines neuen Arzneimittels in China zu erhalten, wurde gemäß den gesetzlichen Bestimmungen eine Stichprobengröße von 150 randomisierten Studienteilnehmern (100:50) gewählt.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Interimsanalyse</p> <p>Eine Interimsanalyse war nicht geplant.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Aus folgenden Gründen war ein vorzeitiger Therapie- oder Studienabbruch möglich/angezeigt:</p> <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligung durch den Teilnehmer oder die Eltern/Erziehungsberechtigten • Auftreten von UE <ul style="list-style-type: none"> ○ malignen Erkrankungen ○ Entwicklung einer gutartigen intrakraniellen Hypertension ○ Auftreten von UE, die zum Wunsch des Prüfarztes, des Studienteilnehmers oder dessen Eltern/des gesetzlichen Vertreters führten, die Behandlung abzubrechen (z. B. Verrutschen der Oberschenkelepiphyse; Skoliose; ischämische Nekrose; Lipoatrophie an der Injektionsstelle, andere kritische Erkrankungen, die die Teilnahme an der Studie erschwerten) ○ abnorme Laborwerte, die die Sicherheit des Teilnehmers beeinträchtigten, wenn der Prüfarzt oder der medizinische Monitor den Abbruch der Studie für erforderlich hielt ○ schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn das Absetzen des Prüfpräparats vom Teilnehmer bzw. seinen Eltern/Erziehungsberechtigten gewünscht oder vom Prüfarzt oder dem medizinischen Monitor als notwendig erachtet wurde • Einnahme einer untersagten Begleitmedikation • Wenn der Prüfarzt und/oder der Sponsor einen Abbruch der Studie aufgrund von Nichteinhaltung der Studienbedingungen oder schwerwiegender Protokollverletzung für erforderlich hielten. • Lost to follow-up <p>Therapieabbruch</p> <p>Die Behandlung konnte jederzeit während der Studie abgebrochen oder die Dosis verändert werden. Die folgenden Symptome und Laboranomalien galten als wichtigste Anhaltspunkte für die Entscheidungsfindung hinsichtlich eines Therapieabbruchs oder einer Dosisänderung. Der Prüfarzt oder der Sponsor schlug eine Dosisänderung vor, wenn bei den Studienteilnehmern folgende Situation oder GH-bedingte UE auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein IGF-1-Wert von > +2,0 SD, der zu einer beliebigen Visite festgestellt wurde, sollte möglichst bald durch eine zweite Messung überprüft werden, wenn der Prüfarzt dies für klinisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>signifikant hielt. Eine entsprechende Blutprobe zur Nachuntersuchung sollte im Lonapegsomatropin-Arm fünf bis sieben Tage nach der Dosis bzw. an einem beliebigen Tag für Teilnehmer, die tägliches Somatropin erhielten, entnommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem andauernden IGF-1-Wert $> +2,0$ SD, der als klinisch bedenklich eingestuft wurde, konnte die Dosis der Studienmedikation wie folgt gesenkt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lonapegsomatropin: Reduktion auf die nächstniedrigere Dosisstufe ○ tägliches Somatropin: Reduktion um 20 % (auf 0,19 mg Somatropin/kg/Woche) <p>Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosis (0,24 mg Somatropin/kg/Woche) aufgrund einer anschließenden unzureichenden IGF-1-Antwort musste mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c $> 6,2\%$ • Nüchternglukosespiegel $> 5,5$ mmol/l (100 mg/dl) • Glukosespiegel zwei Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation beim oralen Glukosetoleranztest $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) <p>Erreichte ein Teilnehmer ohne Anzeichen einer Glukoseintoleranz die oben genannten Glukoseparameter, sollten diese Parameter innerhalb von zwei bis vier Wochen erneut überprüft werden. Wenn die wiederholten Werte vergleichbar oder schlechter waren, konnte die Lonapegsomatropin-Dosis auf die nächstniedrigere Dosis (um ca. 20 %) verringert werden. Bei Teilnehmern, die tägliches Somatropin erhielten, konnte die Dosis um ca. 20 % reduziert werden. Alternativ konnte eine geeignete antiglykämische Therapie eingeleitet werden. Wenn eine angemessene Nachbeobachtung eine zunehmende Verschlechterung der Glukoseintoleranz ergab, konnten weitere Anpassungen der Dosis der Studienmedikation in Betracht gezogen werden.</p> <p>Im Falle eines vorzeitigen Studien-/Therapieabbruchs aus einem der oben genannten Gründe sollte der Studienteilnehmer ermutigt werden, an allen verbleibenden Visiten teilzunehmen. Die Gründe für den vorzeitigen Therapie-/Studienabbruch oder für versäumte Besuche wurde in der Datenbank dokumentiert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:tägliches Somatropin) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich; männlich) • Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) • maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml). Die Zuweisung des Stratums erfolgte auf Grundlage des höheren hGH-Spiegels der beiden Stimulationstests.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die Teilnehmer wurden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:tägliches Somatopin) randomisiert. Bei der CT-301-CN handelt es sich um eine Open Label Studie. Geschulte Auxologen der einzelnen Studienzentren blieben, so weit wie möglich, hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen verblindet. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie verblindet.
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?	Sobald die Ergebnisse des Screenings zur Studieneignung des Patienten vorlagen, wurde der Patient zentral einem der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 zugeteilt.
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) nicht verblindet* b) nicht verblindet* c) verblindet** Bei der Studie handelt es sich um eine Open Label Studie. *Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die Intervention durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit und -technik in den beiden Behandlungsarme wurde eine Verblindung als nicht adäquat erachtet. **Die Auxologen in den jeweiligen Studienzentren waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung der Studienteilnehmer so weit wie möglich verblindet. Wichtige Mitarbeiter des Sponsors (einschließlich des medizinischen Monitors/medizinische Sachverständige und der Statistiker) waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da es sich um eine Open Label-Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsendpunkte Sofern nicht anders angegeben basierten alle statistischen Tests, mit Ausnahme der nicht-Unterlegenheitstests, auf einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem 95 %-KI. Baseline war definiert als letzte nicht fehlende Erhebung zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation oder vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.

		<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte sowohl für die ITT-Population als auch für die PP-Population • Die absoluten Werte und die mittlere Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline wurden für beide Behandlungsarme für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt. • Es erfolgte ein Test auf nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Lonapegsomatropin gegenüber einem täglichen Somatropin-Präparat unter Verwendung einer nicht-Unterlegenheitsmarge von 2,0 cm/Jahr, gefolgt von einer Prüfung der Überlegenheit, sofern die nicht-Unterlegenheit festgestellt wurde. • Die primäre Analyse erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells unter Imputation fehlender Daten. Hierbei wurde die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 als Antwortvariable in das Modell aufgenommen. Darüber hinaus schloss das Modell das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert), die Differenz der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline und des durchschnittlichen SDS der elterlichen Körpergröße als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren ein. • Zur Imputation wurde die MCMC-Methode verwendet. Für die Imputation wurden das Geschlecht, das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert), die Differenz zwischen der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) und dem elterlichen SDS der Körpergröße, sowie alle verfügbaren Werte der Körpergröße nach Baseline als Variable einbezogen. Die multiple Imputation erfolgte stratifiziert nach Behandlung. Für Visiten nach Baseline erfolgte die Imputation anhand von 100 simulierten Datensätzen. • Um eine Gesamtschätzung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit einem entsprechenden KI und zugehörigem p-Wert zu erhalten, wurden die Schätzungen aus 100 angepassten Modellen für jeden der 100 simulierten Datensätze kombiniert. • Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ein zweiseitiges 95 %-KI für die Differenz der LS-MW zwischen den beiden Behandlungsarmen zu Woche 52 berechnet. Wenn die untere Grenze des KIs $> -2,0$ cm war (nicht-Unterlegenheitsgrenze), galt die nicht-Unterlegenheit von Lonapegsomatropin in Bezug auf die Wirksamkeit als nachgewiesen. Wenn die untere Grenze des KI > 0 war, galt eine Überlegenheit von Lonapegsomatropin als nachgewiesen. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die absoluten Werte und die mittlere Veränderung der Werte gegenüber Baseline wurden für beide Behandlungsarme für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse erfolgte sowohl für die ITT-Population als auch für die PP-Population. Es wurde die gleiche Methodik verwendet wie für den primären Endpunkt. <p><u>Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells unter Imputation fehlender Daten. Das Modell schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren ein. Die Imputation fehlender Daten erfolgte wie für den primären Endpunkt beschrieben. <p><u>IGF-1 und IGFBP-3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse erfolgte sowohl für die ITT-Population als auch für die PP-Population. Die absoluten Werte und die baselinekorrigierten Werte der Serumkonzentration wurden für beide Behandlungsarme für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt. Die Analyse erfolgte für jeden Erhebungszeitpunkt anhand eines ANCOVA-Modells. Das Modell schloss das Alter zu Baseline, den maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und den Wert der jeweiligen Variablen zu Baseline als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren ein. <p>Studienpopulationen:</p> <p><u>ITT-Population</u> Die ITT-Population schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten und über Wirksamkeitsdaten verfügten.</p> <p><u>PP-Population</u> Die PP-Population schloss diejenigen Studienteilnehmer der ITT-Population ein, für die relevante Daten zur Auswertung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 vorlagen und die keine signifikanten Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf die Wirksamkeit auswirkten. Studienteilnehmer wurden anhand folgender Kriterien von der PP-Population ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienteilnehmer, für die eine Diagnose vorlag, die bekanntermaßen das Wachstum beeinflusst (Ausschlusskriterien 4 - 6, 10, 12 und 13) Studienteilnehmer, die nicht gemäß ihrer Randomisierung behandelt wurden Studienteilnehmer die mindestens fünf Dosen Lonapegsomatropin oder 35 Dosen tägliches Somatropin verpassten oder überdosierten Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn eine untersagte Begleitmedikation erhielten (Ausschlusskriterien 15 und 16)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Studienteilnehmer, für die in der Visite zu Woche 52 keine Erfassung der Körpergröße erfolgte <p><u>Safety-Population</u> Die Safety-Population schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>PK-Population</u> Die PK-Population umfasste Studienteilnehmer beider Behandlungsarme, die eine Behandlung erhalten hatten und für die mindestens eine hGH-Messung vorlag.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) Geschlecht (männlich; weiblich) hGH-Stimulus zu Baseline (≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml) Ätiologie und Ausmaß des GHD (isoliert idiopathisch; isoliert organisch (bestätigt durch abnormes MRT); multiple Hypophysenhormondefekte)
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	<p>Lonapegsomatropin:</p> <p>a) 101 b) 100 c) 100</p> <p>tägliches Somatropin:</p> <p>a) 53 b) 53 c) 53</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Lonapegsomatropin:</p> <ul style="list-style-type: none"> UE: n = 2 Entscheidung des Arztes: n = 1 Widerruf der Einverständniserklärung: n = 1 andere Gründe: n = 1 <p>tägliches Somatropin:</p> <ul style="list-style-type: none"> andere Gründe: n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Screening/Einschluss des ersten Studienteilnehmers: 13. Januar 2020 • Studienabschluss des letzten Studienteilnehmers: 02. April 2022 • Datum des Studienberichts: <ul style="list-style-type: none"> ○ 29. März 2023 (Version 2.0) ○ 10. Mai 2023 (Version 3.0) <p>[Hinweis: Version 1.0 des Studienberichts wurde nicht wirksam. Entsprechend wurde das Dokument in dieser Version an keine Behörde übermittelt.]</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	protokollkonformes Studienende
<p>a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6, 7, 11, 56-61]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

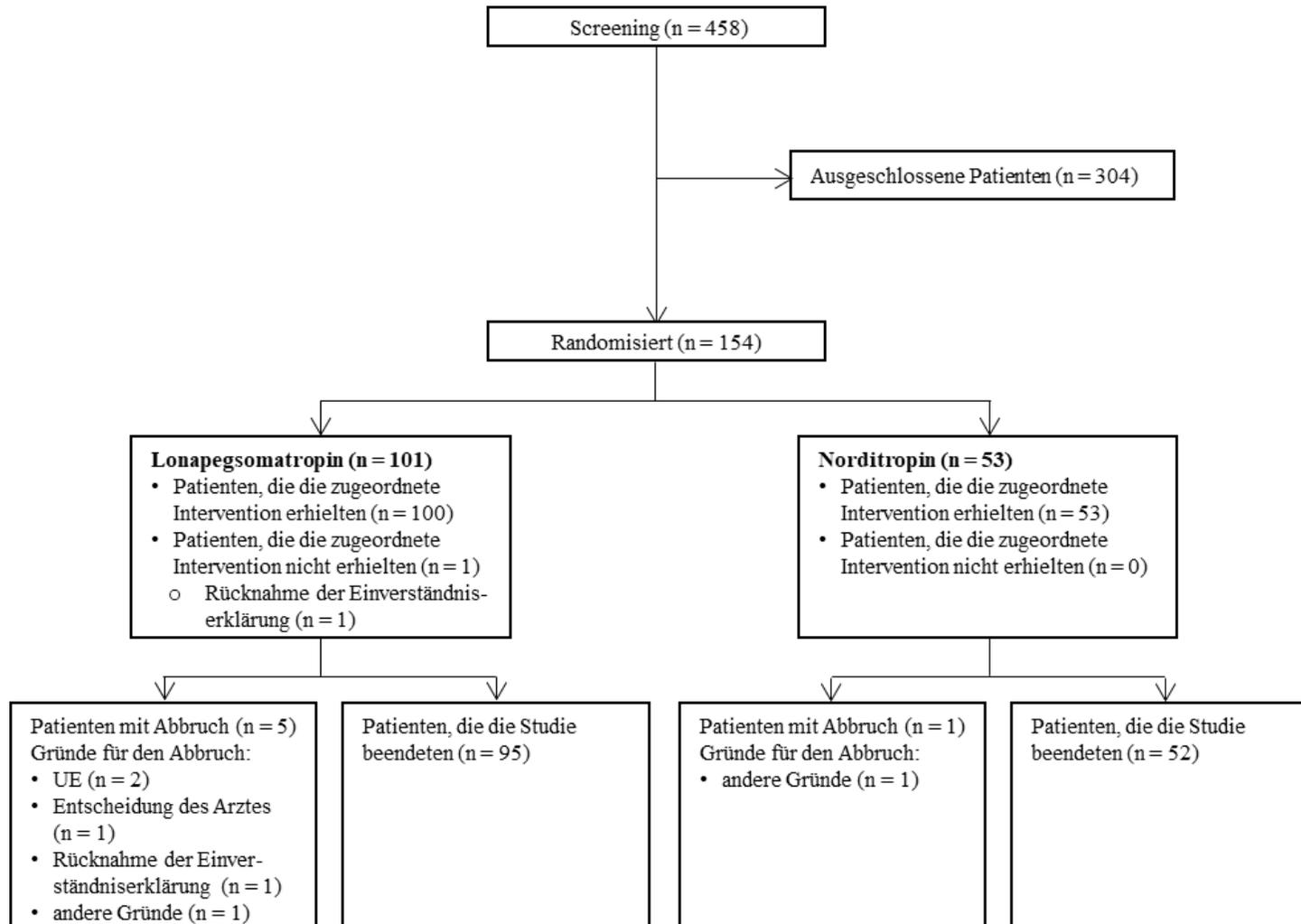


Abbildung 4-32: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CT-301-CN

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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie heiGHt

Studie: heiGHt (NCT02781727)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienunterlagen	
CSR [5]	A
CSP [8]	B
SAP [10]	C
Registereinträge	
ClinicalTrials.gov: NCT02781727 [12]	D
EU Clinical Trials Register: 2016-001145-11 [14]	E
WHO ICTRP: NCT02781727 [13]	F
Studienpublikationen	
Thornton et al. 2021 [17]	G

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:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHt handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studie untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglichem Somatropin (Genotropin) bei Kindern mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD über einen Zeitraum von 52 Wochen. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und Genotropin.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Randomisierung und Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte zentralisiert mittels einer eindeutigen Randomisierungsnummer. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:

A, B, C

Die Randomisierung und Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte zentralisiert mittels einer eindeutigen Randomisierungsnummer.

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:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHt handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHt handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfer als nicht adäquat erachtet. Die Auxologen der einzelnen Studienzentren in der Studie wurden geschult und waren so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet. Um das Verzerrungspotential zu minimieren waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHt handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studienteilnehmer wurden zentralisiert, unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika, im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und Genotropin randomisiert. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfer als nicht adäquat erachtet. Das behandelnde Personal war so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet. Wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker waren während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Aufgrund des Open Label Designs wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

Die Endpunkterhebung sollte, falls möglich, von demselben, in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindeten Auxologen durchgeführt werden. Um das Verzerrungspotential der Endpunkterhebung zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Der Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch denselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Darüber hinaus handelt es sich bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

Die Endpunkterhebung sollte, falls möglich, von demselben, in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindeten Auxologen durchgeführt werden. Um das Verzerrungspotential der Endpunkterhebung zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

Ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse wurde post hoc eine Sensitivitätsanalyse mittels ANCOVA-Modells durchgeführt. Da die prädefinierte MMRM-Analyse von einem konstanten Effekt der Kovariaten (Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (logarithmisch transformiert) und standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline) über alle Studienvisiten hinweg ausgeht, könnte dadurch der Effekt der Kovariate für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu einigen Studienvisiten über- oder unterschätzt werden. Durch das ANCOVA-Modell wird eine Schätzung des Effekts der Kovariaten für jede Studienvisite ermöglicht.

Da im Studienverlauf nicht von einem konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg ausgegangen werden kann, werden ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse die Ergebnisse der post hoc geplanten ANCOVA im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Der Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch demselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse wurde post hoc eine Sensitivitätsanalyse mittels ANCOVA-Modells durchgeführt, da die prädefinierte MMRM-Analyse einen konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg voraussetzt. Da im Studienverlauf nicht von einem konstanten Effekt der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg ausgegangen werden kann, werden ergänzend zur prädefinierten MMRM-Analyse die Ergebnisse der post hoc geplanten ANCOVA im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da die Entscheidung zur Darstellung der ANCOVA auf Grundlage statistischer Kriterien basiert und es sich darüber hinaus bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann, handelt, ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. UE wurden durch den Studienteilnehmer berichtet oder durch den Prüfarzt abgefragt. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet.

Um das Verzerrungspotential bei der Auswertung des Endpunkts zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

Die Sicherheitsdaten der Studie wurden gemäß internationalem Standard erhoben und regelmäßig durch ein ISC überprüft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Aufgrund des Open Label Designs der Studie ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den UE einzeln zu bewerten.

Für „jegliche UE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten“ und „UE von besonderem Interesse“, ist bei der Erhebung auf Basis einer subjektiven Wahrnehmung, eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen. So ergibt sich in der Gesamtschau für diese Endpunkte zu den UE ein hohes Verzerrungspotential.

Die Erhebung der Endpunkte „schwere UE“, „SUE“, sowie „UE, die zum Tod führten“ erfolgte anhand definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien, so dass eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung ausgeschlossen und in der Gesamtschau von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

Endpunkt: Immunogenität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Bei der Studie heiGHt handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Blutproben der Studienteilnehmer wurden in zentralen Speziallabors unter Verwendung vollständig validierter Methoden ausgewertet.

Um das Verzerrungspotential bei der Auswertung des Endpunkts zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Da die durchzuführenden Analysen abhängig von der Randomisierung der Studienteilnehmer waren, war das Laborpersonal nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Der Endpunkt „Immunogenität“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Blutproben der Studienteilnehmer wurden mittels vollständig validierter Methoden in zentralen Speziallabors auf das Vorhandensein von Anti-hGH-, Anti-mPEG- und Anti-Lonapegsomatropin-Antikörpern untersucht. Die Untersuchung basierte auf einer quantitativen Methodik.

Um das Verzerrungspotential bei der Auswertung des Endpunkts zu minimieren, waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Darüber hinaus handelt es sich bei den Ergebnissen der Antikörpertests um objektive Messgrößen, die nicht durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden können.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Immunogenität“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CT-301-CN

Studie: CT-301-CN (NCT04326374)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienunterlagen	
CSR [6]	A
CSP [7]	B
SAP [11]	C
Registereinträge	
ClinicalTrials.gov: NCT04326374 [15]	D
WHO ICTRP: NCT04326374 [16]	E

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:

A, B, C, D, E,

Bei der Studie CT-301-CN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studie untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglichem Somatropin (Norditropin) bei Kindern mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD über einen Zeitraum von 52 Wochen. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und Norditropin.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Randomisierung und Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte zentralisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:
A, B, C

Die Randomisierung und Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte zentralisiert.

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:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CT-301-CN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Studienteilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter führte die s.c. Injektion der Studienmedikation durch. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüferärzte als nicht adäquat erachtet. Die Auxologen der einzelnen Studienzentren in der Studie wurden geschult und waren so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet. Um das Verzerrungspotential zu minimieren waren wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CT-301-CN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studienteilnehmer wurden zentralisiert, unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika, im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und tägliches Somatropin (Norditropin) randomisiert. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüferärzte als nicht adäquat erachtet. Das behandelnde Personal war so weit wie möglich hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen verblindet. Wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker waren während der Studie und vor der Finalisierung des SAP verblindet. Aufgrund des Open Label Designs wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterhebung sollte, falls möglich, von demselben, in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindeten Auxologen durchgeführt werden. Um das Verzerrungspotential der Endpunkterhebung zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch denselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie verblindet. Darüber hinaus handelt es sich bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße, die nicht durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen vor. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterhebung sollte, falls möglich, von demselben, in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindeten Auxologen durchgeführt werden. Um das Verzerrungspotential der Endpunkterhebung zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Endpunkt „standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Erhebung des Endpunktes möglichst durch denselben, geschulten und in Bezug auf die Gruppenzuteilung, verblindeten Auxologen mittels kalibriertem und wandmontiertem Stadiometer erfolgte, kann eine Verzerrung ungeachtet des Open Label Designs der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotential zu minimieren, waren auch weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors und der Statistiker während der Studie verblindet.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, vor.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ kann insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie CT-301-CN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. UE wurden durch den Studienteilnehmer berichtet oder durch den Prüfarzt abgefragt. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit (wöchentlich vs. täglich) in den beiden Behandlungsarmen wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfarzte als nicht adäquat erachtet.

Um das Verzerrungspotential bei der Auswertung des Endpunkts zu minimieren, waren weitere wichtige Personen auf Seiten des Sponsors, einschließlich des medizinischen Monitors, sowie der Statistiker während der Studie hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.

Die Sicherheitsdaten der Studie wurden gemäß internationalem Standard erhoben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Aufgrund des Open Label Designs der Studie ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur den UE einzeln zu bewerten.

Für „jegliche UE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten“ und „UE von besonderem Interesse“, ist bei der Erhebung auf Basis einer subjektiven Wahrnehmung, eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen. So ergibt sich in der Gesamtschau für diese Endpunkte zu den UE ein hohes Verzerrungspotential.

Die Erhebung der Endpunkte „schwere UE“, „SUE“, sowie „UE, die zum Tod führten“ erfolgte anhand definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien, so dass eine Beeinflussung durch eine fehlende Verblindung ausgeschlossen und in der Gesamtschau von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

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 Patientenzahlen 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:
