

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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: Lonapegsomatropin**

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	7
2.3 Endpunkte .....	15
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität .....	18
2.3.4 Sicherheit .....	18
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	21
2.4 Statistische Methoden.....	21
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	25
3.2 Mortalität .....	28
3.3 Morbidität .....	28
3.4 Lebensqualität.....	30
3.5 Sicherheit .....	30
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	39
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lonapegsomatropin .....	39
4.2 Design und Methodik der Studie.....	40
4.3 Mortalität .....	41
4.4 Morbidität .....	41
4.5 Lebensqualität.....	42
4.6 Sicherheit .....	42
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	43
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	44
Referenzen .....	46
Anhang .....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien heiGHt und CT-301-CN .....	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie heiGHt.....	13
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CT-301-CN ....	13
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studien heiGHt und CT-301-CN.....	14
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien heiGHt und CT-301-CN ...	15
Tabelle 7: Definition der UE nach Schweregrad.....	19
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien heiGHt und CT-301-CN.....	21
Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studien heiGHt und CT-301-CN .....	24
Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien heiGHt und CT-301-CN .....	24
Tabelle 11: Allgemeine Angaben; Studien heiGHt und CT-301-CN.....	25
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population bzw. Sicherheitspopulation .....	26
Tabelle 13: Körpergröße (SDS) zu Monat 12 – Analysen ohne Imputation (ANCOVA und MMRM); Studien heiGHt und CT-301-CN, ITT-Population .....	28
Tabelle 14: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Monat 12 (ANCOVA); Studie CT-301-CN, ITT-Population.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation.....	31
Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ ; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation.....	32
Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation.....	36
Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse) .....	44
Tabelle 19: Wachstumsgeschwindigkeit zu Monat 12 (ANCOVA); Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population.....	48
Tabelle 20: Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Monat 12 (ANCOVA); Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population.....	48
Tabelle 21: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche .....	49
Tabelle 22: Empfohlene Anpassungen der Somatropin-Dosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1 SDS .....	50

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hGH	humanes Wachstumshormon (Human Growth Hormone)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (Insulin-like Growth Factor 1)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Quares
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurement
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SDS	Standard Deviation Score
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Lonapegsomatropin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lonapegsomatropin in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. September 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Lonapegsomatropin (Skytrofa®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel (GHD)).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis einmal wöchentlich 0,24 mg Somatotropin/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion.

Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jede Patientin/jeden Patienten auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, von Nebenwirkungen und/oder bei außerhalb des Zielbereichs liegenden Konzentrationen des insulinähnlichen Wachstumsfaktors (IGF-1) im Serum individuell anzupassen (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22).

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
heiGHt (CT-301) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
CT-301-CN	Ja	Ja	Ja	-
enliGHten <sup>2)</sup> (CT-301EXT)	Ja	Nein	Nein	Einarmige Extensionsstudie zu heiGHt und CT-302 <sup>3)</sup> . Die mediane Behandlungsdauer betrug 39 Wochen. Es liegt höherwertige Evidenz (heiGHt und CT-301-CN) mit einer aktiven Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 52 Wochen vor.
TCH-303	Ja	Nein	Nein	Potentiell relevante RCT in Japan. Zurzeit liegen ausschließlich ein Studienprotokoll [2], jedoch keine Ergebnisse vor.

<sup>1)</sup> Pivotal Studie gemäß EPAR [10].

<sup>2)</sup> Supportive Studie gemäß EPAR [10].

<sup>3)</sup> CT-302: Eine offene, einarmige Studie mit einer Gabe von Lonapegsomatropin über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

#### Zur Nutzenbewertung für Lonapegsomatropin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Lonapegsomatropin [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10]
- Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) der Studien heiGHt [3] und CT-301-CN [20]
- Publikationen zum Wirkstoff Lonapegsomatropin [19]
- Nachberechnungen zu den Studien heiGHt und CT-301-CN [5,6,7]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie heiGHt (CT-301) sowie auf der Studie CT-301-CN. Die Studien und die Interventionen werden in Tabelle 2 und Tabelle 5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien heiGHt und CT-301-CN

Charakteristikum	Beschreibung der Studie heiGHt	Beschreibung der Studie CT-301-CN
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Die Studie heiGHt ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (nicht-Unterlegenheit) von einem wöchentlich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat (Lonapegsomatropin) im Vergleich zu einem regulären täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat (Genotropin) über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD. Zu Beginn der Studien wurden die Teilnehmenden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:Somatotropin) randomisiert.</p> <p>Es erfolgte eine Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (weiblich; männlich)</li> <li>• Alter (<math>\geq 3</math> bis <math>\leq 6</math> Jahre; <math>&gt; 6</math> Jahre)</li> <li>• Maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (<math>\leq 5</math> ng/ml; <math>&gt; 5</math> ng/ml)</li> </ul> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zu 6-wöchige Screening-Phase<sup>1)</sup>.</li> <li>• 52-wöchige Behandlungsperiode, die spätestens 2 Wochen nach der Randomisierung begonnen werden sollte.</li> <li>• Nach erfolgreichem Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsperiode hatten die Studienteilnehmenden der Studie heiGHt die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsstudie enliGHten (siehe Kapitel 2.1) teilzunehmen.</li> </ul>	<p>Die Studie CT-301-CN ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (nicht-Unterlegenheit) von einem wöchentlich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat (Lonapegsomatropin) im Vergleich zu einem regulären täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat (Norditropin) über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD in China. Zu Beginn der Studien wurden die Teilnehmenden zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin:Somatotropin) randomisiert.</p> <p>Es erfolgte eine Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (weiblich; männlich)</li> <li>• Alter (<math>\geq 3</math> bis <math>\leq 6</math> Jahre; <math>&gt; 6</math> Jahre)</li> <li>• Maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (<math>\leq 5</math> ng/ml; <math>&gt; 5</math> ng/ml)</li> </ul> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zu 6-wöchige Screening-Phase.</li> <li>• 52-wöchige Behandlungsperiode, die spätestens 2 Wochen nach der Randomisierung begonnen werden sollte.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präpubertäre Kinder mit GHD (entweder isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1<sup>2)</sup> sowie im Alter von <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jungen: 3 bis <math>\leq 12</math> Jahren<sup>3)</sup>;</li> <li>○ Mädchen: 3 bis <math>\leq 11</math> Jahren<sup>3)</sup>.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präpubertäre Kinder mit GHD (entweder isoliert oder als Teil eines multiplen Hypophysenhormondefekts) im Tanner-Stadium 1<sup>2)</sup> im Alter von 3 bis <math>\leq 17</math> Jahren<sup>3)</sup>.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung der Studie heiGHT	Beschreibung der Studie CT-301-CN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigte Körpergröße: <math>\geq 2,0</math> SD unter der mittleren Körpergröße für chronologisches Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC Growth Charts [15]<sup>4</sup>.</li> <li>• BMI innerhalb <math>\pm 2,0</math> SD des mittleren BMI für chronologisches Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC-Standards [15] oder BMI innerhalb <math>\pm 2,0</math> SD des mittleren BMI für Skelettreife und Geschlecht.</li> <li>• GHD-Diagnose, definiert als ein hGH-Spitzenwert von <math>\leq 10</math> ng/ml<sup>5</sup>.</li> <li>• Skelettreife, die mindestens 6 Monate unter dem chronologischen Alter lag.</li> <li>• IGF-1-Spiegel zu Baseline <math>\geq 1,0</math> SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS <math>\leq -1,0</math>) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors.</li> <li>• Normale Funduskopie beim Screening (ohne Anzeichen/Symptome einer intrakraniellen Hypertension).</li> <li>• Personen mit multiplen Hormonmängeln mussten etwa 3 Monate 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 6 Monate vor dem Screening begonnen worden sein (und seit etwa 3 Monaten stabil sein). Eine vorübergehende Anpassung der Glukokortikoidersatztherapie, sofern erforderlich, war zulässig.</li> <li>• Bei Mädchen: Normaler 46 XX Karyotyp (Informationen zum Karyotyp, die vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden).</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit einem Körpergewicht unter 12 kg.</li> <li>• Vorausgegangene Verabreichung eines rekombinanten Somatotropin-Präparates oder einer IGF-1-Therapie.<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigte Körpergröße: <math>\geq 2,0</math> SD unter der mittleren Körpergröße für das chronologische Alter und Geschlecht (Referenzwert für die Körpergröße gesunder Personen basiert auf den Daten der Erhebung über die körperliche Entwicklung von Personen im Alter von 0 bis 18 Jahren in 9 chinesischen Städten im Jahr 2005 [16]).</li> <li>• BMI innerhalb <math>\pm 2,0</math> SD des mittleren BMI für chronologisches Alter und Geschlecht bei gesunden Personen (d. h. <math>-2,0 \leq \text{BMI SDS} \leq +2,0</math>) oder BMI innerhalb <math>\pm 2,0</math> SD für chronologisches Alter und Geschlecht mit entsprechender Skelettreife.</li> <li>• GHD-Diagnose, definiert als ein hGH-Spitzenwert von <math>&lt; 10</math> ng/ml<sup>5</sup>.</li> <li>• Skelettreife, die mindestens 6 Monate unter dem chronologischen Alter lag.</li> <li>• IGF-1-Spiegel zu Baseline <math>\geq 1,0</math> SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS <math>\leq -1,0</math>) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors.</li> <li>• Normale Funduskopie beim Screening (ohne Anzeichen/Symptome einer intrakraniellen Hypertension).</li> <li>• Personen mit multiplen Hormonmängeln mussten etwa 3 Monate 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 3 Monate vor dem Screening begonnen worden sein (und seit etwa einem Monat stabil sein). Eine vorübergehende Anpassung der Glukokortikoidersatztherapie, sofern erforderlich, war zulässig.</li> <li>• Bei Mädchen: Normaler 46 XX Karyotyp (Informationen zum Karyotyp, die vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden).</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit einem Körpergewicht unter 12 kg.</li> <li>• Vorausgegangene Verabreichung eines rekombinanten Somatotropin-Präparates oder einer IGF-1-Therapie.<sup>6</sup></li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung der Studie heiGHt	Beschreibung der Studie CT-301-CN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit früherem oder akutem intrakraniellen Tumorwachstum, das durch ein MRT der Sellaregion zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt wurde (MRT-Ergebnisse, die bereits bis zu etwa 6 Monate vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden).</li> <li>• Personen, die für das entsprechende Gestationsalter zu klein geboren wurden (d. h. ein Geburtsgewicht <math>\leq -2,0</math> SD für das jeweilige Gestationsalter, mit oder ohne einer Geburtslänge <math>\leq -2,0</math> SD für das entsprechende Gestationsalter).</li> <li>• Unterernährung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumalbuminspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und</li> <li>○ Serumeisenspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und</li> <li>○ BMI <math>\leq -2,0</math> SD vom mittleren BMI für das Alter und Geschlecht.</li> </ul> </li> <li>• Personen mit psychosozialem Kleinwuchs.</li> <li>• Personen mit idiopathischem Kleinwuchs.</li> <li>• Andere Ursachen von Kleinwuchs wie Zöliakie (bestätigt durch einen Anti-Transglutaminase-Antikörper-Test), Hypothyreoidismus oder Rachitis.</li> <li>• Personen mit einer malignen Erkrankung (gegenwärtig oder in der Vorgeschichte).</li> <li>• Personen mit Anzeichen eines Tumorwachstums; Personen mit GHD und klinisch geheilten Tumoren konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor ggf. für die Teilnahme in Frage kommen.</li> <li>• 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).</li> <li>• Personen mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus (HbA1c <math>\geq 8,0</math> %) oder diabetischen Komplikationen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit früherem oder akutem intrakraniellen Tumorwachstum, das durch ein MRT der Sellaregion zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt wurde (MRT-Ergebnisse, die bereits bis zu etwa 6 Monate vor dem Screening vorlagen, konnten akzeptiert werden).</li> <li>• Personen, die für das entsprechende Gestationsalter zu klein geboren wurden (d. h. ein Geburtsgewicht unterhalb des 10. Perzentil für das jeweilige Gestationsalter und Geschlecht).</li> <li>• Unterernährung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumalbuminspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und</li> <li>○ Serumeisenspiegel unterhalb des LLN gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors und</li> <li>○ BMI <math>\leq -2,0</math> SD vom mittleren BMI für das Alter und Geschlecht.</li> </ul> </li> <li>• Personen mit psychosozialem Kleinwuchs.</li> <li>• Personen mit idiopathischem Kleinwuchs.</li> <li>• Andere Ursachen von Kleinwuchs wie Zöliakie (bestätigt durch einen Anti-Transglutaminase-Antikörper-Test), Hypothyreoidismus oder Rachitis.</li> <li>• Personen mit einer malignen Erkrankung (gegenwärtig oder in der Vorgeschichte).</li> <li>• Personen mit Anzeichen eines Tumorwachstums; Personen mit GHD und klinisch geheilten Tumoren konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor ggf. für die Teilnahme in Frage kommen.</li> <li>• 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).</li> <li>• Personen mit Diabetes mellitus.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung der Studie heiGHT	Beschreibung der Studie CT-301-CN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Chromosomenanomalien und andere medizinische Syndrome, von denen bekannt ist, dass sie sich auf das Wachstum auswirken, mit Ausnahme der septooptischen Dysplasie.</li> <li>• Geschlossene Epiphysen.</li> <li>• Gleichzeitige Verabreichung anderer Behandlungen, die sich auf das Wachstum auswirken könnten, wie anabole Steroide, mit Ausnahme von Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrocortison oder Desmopressin).</li> <li>• Personen, die eine Glukokortikoid-Therapie benötigten (z. B. Asthmatiker) und die während eines Kalenderjahres länger als einen Monat eine Dosis von &gt; 400 µg/Tag Budesonid zur Inhalation oder etwas Vergleichbares einnahmen.</li> <li>• Schwerwiegende medizinische Erkrankungen und/oder Vorliegen einer Kontraindikation für die Behandlung mit Somatropin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Chromosomenanomalien und andere medizinische Syndrome, von denen bekannt ist, dass sie sich auf das Wachstum auswirken, mit Ausnahme der septooptischen Dysplasie.</li> <li>• Geschlossene Epiphysen.</li> <li>• Gleichzeitige Verabreichung anderer Behandlungen, die sich auf das Wachstum auswirken könnten, wie anabole Steroide, mit Ausnahme von Hormonersatztherapien (Thyroxin, Hydrocortison oder Desmopressin).</li> <li>• Personen, die eine Glukokortikoid-Therapie benötigen (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.</li> <li>• Schwerwiegende medizinische Erkrankungen und/oder Vorliegen einer Kontraindikation für die Behandlung mit Somatropin.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Gescreent gesamt: N = 358 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 162 Intervention: N = 106 Kontrolle: N = 56	Gescreent gesamt: N = 458 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 154 Intervention: N = 101 Kontrolle: N = 53
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> Multizentrische Studie durchgeführt an 73 Standorten in 14 Ländern (Armenien, Australien, Belarus, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Türkei, Ukraine, USA).  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 15.11.2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 17.01.2019</li> </ul> <b>Datenschnitte und Auswertungen</b> Finaler Datenschnitt: 17.01.2019. Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.	<b>Studienzentren</b> Multizentrisch durchgeführte Studie in 17 Studienzentren in China.  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 13.01.2020</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 02.04.2022</li> </ul> <b>Datenschnitte und Auswertungen</b> Finaler Datenschnitt: 02.04.2022 Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie heiGHt	Beschreibung der Studie CT-301-CN
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen.</li> <li>• Standardisierte Körpergröße (SDS) und Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) über 52 Wochen.</li> <li>• Veränderung des IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel, Veränderung des IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS sowie Normalisierung des IGF-1 SDS über 52 Wochen für beide Behandlungsarme.</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte – Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> <li>• Lokale Verträglichkeit.</li> <li>• Verschiedene Laborparameter, Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen und der Messung der Vitalparameter.</li> </ul>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über 52 Wochen.</li> <li>• Standardisierte Körpergröße (SDS) und Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) über 52 Wochen.</li> <li>• IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel, IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS sowie Normalisierung des IGF-1 SDS (0–2) über 52 Wochen für beide Behandlungsarme.</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte – Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> <li>• Lokale Verträglichkeit.</li> <li>• Verschiedene Laborparameter, Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen und der Messung der Vitalparameter.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Behandlung sollte innerhalb von 2 Wochen nach der Randomisierung begonnen werden.

<sup>2)</sup> Die Tanner-Stadien dienen der Einteilung von körperlichen Entwicklungsmerkmalen während der Pubertät (eine geringfügige Schambehaarung allein war kein Ausschlussgrund).

<sup>3)</sup> Laut Zulassung kann Lonapegsomatropin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren angewendet werden.

<sup>4)</sup> In Modul 4 und CSR (nicht jedoch im CSP) wurde das Kriterium wie folgt erweitert: „... oder, nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor,  $\geq 1,5$  SD unter der mittleren elterlichen Größe“. Die Erweiterung des Kriteriums kann in der vorliegenden Formulierung nicht nachvollzogen werden.

<sup>5)</sup> Bei Personen mit bekanntem Panhypopituitarismus waren gegebenenfalls keine hGH-Stimulationstests erforderlich.

<sup>6)</sup> Laut Zulassung kann Lonapegsomatropin auch nach Vorbehandlung mit einem rekombinanten Somatotropin-Präparat oder einer IGF-1-Therapie angewendet werden.

Abkürzungen: CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CSR: Clinical Study Report; CSP: Clinical Study Protocol; GHD: Wachstumshormonmangel; HbA1c: Hämoglobin A1c; hGH: humanes Wachstumshormon; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; IGFBP-3: Insulinähnliches Wachstumsfaktor-bindendes Protein; LLN: Lower Limit of Normal; MRT: Magnetresonanztomographie; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score.

## Protokolländerungen

Für die Studie heiGHt wurde eine Änderung des Originalprotokolls vom 04.08.2016 vorgenommen. Bezüglich der Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie heiGHt*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1.0 vom 12.09.2017 Einschluss: <sup>1)</sup> k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß Version 1.0 des CSP sollte die Auxologie durch eine/n trainierte/n und verblindete/n Auxologin/Auxologen erfolgen. In Amendment 1.0 wurde klar gestellt, dass die Auxologie alternativ auch durch das Prüfpersonal durchgeführt werden konnte, für die eine Verblindung nicht möglich war.</li> <li>• Änderungen der Einschlusskriterien: „BMI innerhalb von <math>\pm 2,0</math> SD vom mittleren BMI für die Skelettreife und das Geschlecht“ wurde als alternatives Einschlusskriterium für einen „BMI innerhalb von <math>\pm 2,0</math> SD vom mittleren BMI für das chronologische Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC-Standards“ ergänzt.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Personen.

Abkürzungen: CSP: Clinical Study Protocol (Studienprotokoll); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

Für die Studie CT-301-CN wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.04.2019 vorgenommen, welche zu 5 Protokollversionen führten. Bezüglich der Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CT-301-CN*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 4 vom 31.08.2020 <sup>1)</sup> Einschluss: <sup>2)</sup> k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Kriterien für die Zulassung eines neuen Arzneimittels in China zu erfüllen, erfolgte eine Erhöhung der Fallzahl von insgesamt 75 auf 150 Studienteilnehmende. Das Zuteilungsverhältnis von 2:1 wurde beibehalten.</li> <li>• Der notwendige Zeitraum für eine bestehende Thyroxinersatztherapie wurde von 6 auf 3 Monate verkürzt. Ebenso wurde der Zeitraum, in dem eine stabile Dosis der Thyroxinersatztherapie bestehen musste, von 3 Monate auf 1 Monat verkürzt.</li> <li>• Die Durchführung einer Funduskopie wurde auf eine Fundusuntersuchung mit jedweder Methode erweitert, sofern ein Papillenödem oder Anzeichen einer intrakraniellen Hypertension vorlagen.</li> </ul>
Amendment 6 vom 09.09.2021 <sup>1)</sup> Einschluss: <sup>2)</sup> k. A.	Aufgrund des COVID-19-Ausbruchs war eine Durchführung der jeweiligen Visite in der unmittelbaren Umgebung <sup>3)</sup> der/des Studienteilnehmenden möglich.

<sup>1)</sup> Datumsangabe bezieht sich auf die Protokollversion nach dem jeweiligen Amendment.

<sup>2)</sup> Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Personen.

<sup>3)</sup> Es liegen keine näheren Informationen dazu vor, was darunter verstanden wird und in welchen Einrichtungen bzw. Settings die Visiten alternativ durchgeführt werden konnten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studien heiGHt und CT-301-CN

Intervention	Kontrolle
<p><b>Lonapegsomatropin (Skytrofa)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht pro Woche (morgens)<sup>1</sup>.</li> <li>• Art der Anwendung: Subkutane Injektion (alternierend jeweils links- oder rechtsseitig in Abdomen, Gesäß, Oberschenkel).</li> <li>• Dosisreduktion: Bei einem andauernden IGF-1-Wert &gt; +2,0 SD, der klinisch bedenklich war, konnte die Dosis wie folgt gesenkt werden: Reduktion auf die nächstniedrigere Dosisstufe (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22).</li> <li>• Parameter zu Dosisreduktion/-Anpassungen waren gleichzeitig Grundlage für Abbruchentscheidungen. Konkrete Vorgaben zum Studienabbruch (beispielsweise Werte) lagen nicht vor.</li> </ul>	<p><b>Somatropin (Genotropin, Nordidropin)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 0,034 mg Somatropin/kg Körpergewicht pro Tag (abends) äquivalent zu 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht pro Woche<sup>2</sup>.</li> <li>• Art der Anwendung: wie Intervention</li> <li>• Dosisreduktion: Bei einem andauernden IGF-1-Wert &gt; +2,0 SD, der klinisch bedenklich war, konnte die Dosis wie folgt gesenkt werden: Reduktion um 20 % (zunächst auf 0,19 mg Somatropin/kg/Woche).</li> <li>• Parameter zu Dosisreduktion/-Anpassungen waren gleichzeitig Grundlage für Abbruchentscheidungen. Konkrete Vorgaben zum Studienabbruch (beispielsweise Werte) lagen nicht vor.</li> </ul>
<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <p>Wenn ein Studienteilnehmer eines der im folgenden 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> <p>Glukose-Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c &gt; 6,2 %.</li> <li>• Nüchtern-Glukosespiegel &gt; 5,5 mmol/l (/ &gt; 100 mg/dl).</li> <li>• 2-Stunden-Postdosis-Glukosespiegel beim oralen Glukosetoleranztest <math>\geq</math> 7,8 mmol/l (/ 140 mg/dl).</li> <li>• Erreichte ein/e Studienteilnehme/r ohne Anzeichen einer Glukoseintoleranz die oben genannten Glukose-Parameter, sollten diese innerhalb von 2 bis 4 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 Studienteilnehmenden, die tägliches Somatropin erhalten haben, konnte die Dosis um ca. 20 % reduziert werden. Wenn sich trotz antiglykämischer Therapie nach einer angemessenen Nachbeobachtung eine zunehmende Verschlechterung der Glukoseintoleranz ergab, konnten weitere Anpassungen der Somatropin-Dosis in Betracht gezogen werden.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Östrogen.</li> <li>• Anabole Steroide und systemische Kortikosteroide, ausgenommen Budesonid zur Inhalation in einer Dosis von <math>\leq</math> 400 <math>\mu</math>g/Tag für maximal einen Monat innerhalb eines Kalenderjahres und Glukokortikoide in vergleichbarer Dosis (annähernd vergleichbare Dosen: Fluticason: 264 <math>\mu</math>g/Tag; Beclomethason: 504 <math>\mu</math>g/Tag; Flunisolid: 1.000 <math>\mu</math>g/Tag; Triamcinolon: 1.000 <math>\mu</math>g/Tag; Mometason: 211 <math>\mu</math>g/Tag; Ciclesonid: 264 <math>\mu</math>g/Tag).</li> <li>• Gewichtsreduzierende Medikamente oder Appetitzügler, ausgenommen zur Behandlung von ADHS.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ersatztherapie bei Hypophysendefekten anderer Achsen. Aufgrund einer durch das Wachstumshormon möglichen verbesserten Transformation von Hydrokortison zu Kortison, konnte das Prüfpersonal bei Bedarf die Dosis der Hydrokortisonersatztherapie erhöhen.</li> <li>• Glukokortikoidtherapie bei Indikationen außerhalb der adrenalen Substitution konnte in einer äquivalenten Dosis von maximal 400<math>\mu</math>g/d Budesonid bis zu einem Monat/Jahr verabreicht werden.</li> <li>• Behandlung von Diabetes (in der Studie heiGHt).</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Konform mit der Fachinformation von Lonapegsomatropin. [8]

<sup>2)</sup> Konform mit der Fachinformation von täglich verabreichtem Somatropin (Genotropin bzw. Norditropin). [17,18]

Abkürzungen: GH: Wachstumshormon; HbA1c: Hämoglobin A1c; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; ISC: Independent Safety Committee; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien heiGHt und CT-301-CN*

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Nein <sup>3)</sup>
Körpergröße (SDS)		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Analogie zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen [11] und Vosoritid [12] im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; SDS: Standard Deviation Score

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

## 2.3.2 Morbidität

### Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Analogie zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen [11] und Vosoritid [12] im Anhang in Tabelle 19 dargestellt. Bei der Auswertungsform bzw. dem Endpunkt „Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit“ handelt es sich nicht um den primären Endpunkt. Entsprechend werden ausschließlich Ergebnisse zum Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien heiGHT und CT-301-CN wurde zur Bestimmung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit die Körpergröße (in cm) der Studienteilnehmenden 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.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Bei dem beschriebenen Vorgehen handelt es sich um eine Annualisierung von Daten. Im Falle einer geringeren Beobachtungsdauer als 52 Wochen werden die bereits vorliegenden Daten auf ein Jahr extrapoliert. Es ist zu beachten, dass die Vergleichbarkeit der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Studien heiGHT und CT-301-CN aufgrund genetischer Unterschiede eingeschränkt sein kann.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße pro Zeiteinheit erfasst. Die Rate des Wachstums bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße ist in Studie heiGHT durch alters- und geschlechtsadjustierte Angaben der Körpergröße erfasst. Die Wachstumsgeschwindigkeit bietet darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse, sodass diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wird. In Analogie zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen [11] und Vosoritid [12] werden die Ergebnisse jedoch im Anhang dargestellt.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.



## Körpergröße (SDS)

Der Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst. Zu jeder Studienvisite wurde die Körpergröße dreimal mithilfe eines kalibrierten, an der Wand befestigten Stadiometers gemessen und der Mittelwert (MW) der Messungen für die Analysen verwendet. Die Messungen wurden von geschultem Personal, vorzugsweise immer derselben Person, durchgeführt und sollte idealerweise bei jeder Studienvisite zur gleichen Tageszeit erfolgen (vorzugsweise am Morgen). Die Messungen waren durch einen Leitfaden im Studienprotokoll standardisiert und der Zeitpunkt der Messung und der Name des Prüfpersonals wurden im elektronischen Fallberichtsformular vermerkt.

Die standardisierte Körpergröße wurde mittels Standard Deviation Score (SDS) berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der Standardabweichungen (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 eine Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS eine Körpergröße unterhalb des Normwerts bedeutet.

Der SDS der Körpergröße wurde für die Untersuchungspersonen mithilfe von Wachstumstabellen (Studie heiGHt: US-Referenzpopulation [15]; Studie CT-301-CN: Chinesische Referenzpopulation [16]) sowie anhand folgender Formeln berechnet:

- Studie heiGHt

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

M = Median der Körpergröße gemäß Wachstumstabellen der CDC

S = generalisierter Variationskoeffizient

L = Schiefe

- Studie CT-301-CN

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

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Körpergröße kann, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.

### Validität

Die ermittelten SDS basieren in der Studie heiGHt auf einer US-Referenzpopulation der CDC [15] bzw. in der Studie CT-301-CN auf einer chinesischen Referenzpopulation [16]. Für die Studie heiGHt wurden die Daten der National Health Examination Surveys und der National Health and Nutrition Examination Surveys zur Generierung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzperzentilen für anthropometrische Maßzahlen verwendet. Die Surveys basieren hauptsächlich auf Untersuchungen von mehreren Stichproben der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung in den Jahren zwischen 1963 und 1994. Länderspezifische Referenzpopulationen wurden in der Studie heiGHt, welche in 14 Ländern (Armenien, Australien, Belarus, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Türkei, Ukraine, USA) durchgeführt wurde, nicht berücksichtigt.

In der Studie CT-301-CN basieren die Daten der Normwerte auf einer Erhebung über die körperliche Entwicklung von Personen im Alter von 0 bis 18 Jahren in 9 chinesischen Städten im Jahr 2005 [16]. Die in den Studien herangezogenen SDS werden als geeignet zur Standardisierung anthropometrischer Maße der betreffenden Studienpopulationen erachtet.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurde in den Studien heiGHt und CT-301-CN nicht untersucht.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien heiGHt und CT-301-CN war ein unerwünschtes Ereignis (UE) als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einer/einem Studienteilnehmenden auftrat, der/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 jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede Krankheit gewertet, das/die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikamentation auftrat. In Amendment 6 des Studienprotokolls der Studie CT-301-CN wurde ergänzt, dass Laborparameter außerhalb des Normalbereichs nur dann als UE berichtet werden sollten, sofern diese nach Ermessen des Prüfpersonals klinisch relevant waren. Sämtliche UE, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), die vom Prüfpersonal beobachtet oder von Studienteilnehmenden gemeldet wurden, sollten dokumentiert werden. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.0 (Studie heiGHt) bzw. Version 24.1 (Studie CT-301-CN), nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer. Dies entspricht der Zeitspanne ab Einschluss der Teilnehmenden in die Studie bis einschließlich Woche 52 (Visite 6) oder bis zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Studienabbruchs. In der Studie CT-301-CN wurden UE darüber hinaus im Rahmen einer telefonischen Nachbeobachtung erhoben, die 3–4 Tage nach Visite 6 erfolgte. Sämtliche UE wurden nach ihrem Schweregrad klassifiziert. Dafür erfolgte eine Einteilung der UE in die Schweregrade „mild“, „moderat“ und „schwer“ (sowie „lebensbedrohlich“ in der Studie heiGHt). Die jeweiligen Definitionen sind nachfolgend in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 7: Definition der UE nach Schweregrad

UE nach Schweregrad	Studie heiGht	Studie CT-301-CN
Mildes UE	Das UE ist für die betroffene Person wahrnehmbar, aber kaum besorgniserregend und leicht 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 wird nicht ausgegangen.	Das UE ist leicht zu tolerieren. Es verursacht leichte Beschwerden und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.
Moderates UE	Die betroffene Person leidet so stark unter den Beschwerden, dass sie in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt ist. Das UE hat einen Einfluss auf die Gesundheit oder das Wohlbefinden und erfordert möglicherweise einen medizinischen Eingriff.	Das UE verursacht erhebliche Beschwerden und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens.
Schweres UE	Die betroffene Person ist arbeitsunfähig und nicht in der Lage an vielen oder allen Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. Das UE ist für die Person äußerst besorgniserregend und/oder stellt ein erhebliches Risiko für deren 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 <sup>1)</sup>	Die betroffene Person ist durch das UE unmittelbar vom Tod bedroht.	-

<sup>1)</sup> „Lebensbedrohlich UE“ bilden gemäß Definition einen Teilaspekt der SUE (siehe unten) ab und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich im Kontext der SUE berücksichtigt.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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 Ereignisse zu verhindern.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in den Studien heiGHt und CT-301-CN „Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle“ definiert.

Eine abnorme Reaktion an der Injektionsstelle als UE lag vor, 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 2 Studienvisiten auftrat oder bis zum Zeitpunkt der Studienvisite bestehen blieb und ärztliche Behandlung erforderte.
- Jegliche andere Reaktion an der Injektionsstelle, die laut Urteil des Prüfpersonals als ungewöhnlich angesehen wurde (z. B. aufgrund von Intensität und/oder Dauer) und die nicht zu den üblicherweise bei subkutanen Injektionen beobachteten Reaktionen gehörte.

Die Erhebung der Reaktionen an der Injektionsstelle erfolgt während der Studienvisiten durch den Prüfpersonals sowie zwischen den Visiten durch Aufzeichnungen der Studienteilnehmenden im Patiententagebuch.

Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle wurden wie folgt erhoben:

- **Zustand der Injektionsstelle**  
Der Zustand der Injektionsstelle wurde vom Prüfpersonal mittels „Injection Site Assessment Scale“ erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung durch Patientinnen und Patienten sowie Erziehungsberechtigte anhand eines Patiententagebuchs. Hierbei werden die Kategorien „Rötungen“, „Blutergüsse“ und „Schwellungen“ anhand definierter Kriterien bewertet. Die Skala ist in 4 Stufen eingeteilt und reicht von „keine Symptomatik“ (0) bis „schwere Symptomatik“ (3).
- **Schmerzen (und Jucken) an der Injektionsstelle**  
Die Ausprägung von Schmerzen an der Injektionsstelle wurde mittels „Wong-Baker FACES Pain Rating Scale“ bewertet. Die Bewertung erfolgte durch das Prüfpersonal, wenn die Injektion im Studienzentrum gegeben wurde, und durch die Erziehungsberechtigten, wenn die Injektion zuhause vorgenommen wurde. Zusätzlich erfolgten diesbezügliche Befragungen der Patientinnen und Patienten sowie der Erziehungsberechtigten zu jeder Visite. Bei der „Wong-Baker FACES Pain Rating Scale“ handelt es sich um eine Schmerzskala, die den Schmerz anhand von Gesichtern klassifiziert. Die 6-stufige Skala reicht von einem fröhlichen Gesicht (0 = „kein Schmerz“) bis zu einem weinenden Gesicht (5 = „tut am meisten weh“). Die Ausprägung des Juckens an der Injektionsstelle wird ebenfalls mithilfe einer Skala basierend auf Gesichtern erfragt. Diese umfasst 4 Gesichter, die „kein Jucken“ (0) bis „juckt am meisten“ (3) abbilden sollen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die studienspezifischen Definitionen für schwere UE werden vorliegend als vergleichbar bewertet.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant; die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

### Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

*Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien heiGHt und CT-301-CN*

Endpunkt \ Studiervisite	Screening <sup>1)</sup>	Baseline	5 Wochen	13 Wochen	26 Wochen	39 Wochen	52 <sup>2)</sup> Wochen
Todesfälle	-	kontinuierlich					
Körpergröße (SDS)	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	-	kontinuierlich					

<sup>1)</sup> Die Dauer der Screeningphase betrug 6 Wochen.

<sup>2)</sup> In der Studie CT-301-CN wurden UE darüber hinaus im Rahmen einer telefonischen Nachbeobachtung erhoben, die 3–4 Tage nach Visite 6 erfolgte.

Abkürzungen: SDS: Standard Deviation Score; Unerwünschtes Ereignis.

## 2.4 Statistische Methoden

Die letzte SAP-Version (5.0) der Studie heiGHt (Datenschnitt: 17.01.2019) wurde am 19.02.2019 finalisiert und die letzte Version (1.0) des SAP der Studie CT-301-CN (Datenschnitt: 02.04.2022) am 28.02.2022.

### Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (heiGHt und CT-301-CN) und für die Wirksamkeitsdaten vorlagen (CT-301-CN). Da für alle Teilnehmenden der Studie CT-301-CN, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, Wirksamkeitsdaten vorlagen, sind die studienspezifischen Definitionen der ITT-Population als gleichwertig zu behandeln.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### Datenschnitte

Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Vorliegend ist für die Studie heiGHt der Datenschnitt nach Ende der vergleichenden Studie zu Monat 12 (17.01.2019) und für die Studie CT-301-CN der finale Datenschnitt vom 02.04.2022.

### Subgruppenanalysen

Das Subgruppenmerkmal „Alter“ (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) war a priori definiert und zeigte als einziges präspezifiziertes Subgruppenmerkmal statistisch signifikante Interaktionen.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ wurden 2 Auswertungsarten präspezifiziert:

1. Standardisierte Körpergröße (SDS) in den Behandlungssarmen über 52 Wochen.
2. Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) von Baseline über 52 Wochen zwischen den Behandlungssarmen.

In der Studie heiGHt erfolgte eine Präspezifizierung der Analyse mittels Mixed Model for Repeated Measurement (MMRM). In der Studie CT-301-CN sollte die Auswertung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) erfolgen.

Für den Unterschied in der Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) war laut SAP der Studie heiGHt ein MMRM geplant. Im Rahmen dessen gingen die Behandlung, der Behandlungszeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie das Geschlecht als Faktor ein. Weiterhin gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert zu Baseline (log-transformiert), die standardisierte Körpergröße (SDS) zu Baseline als Kovariaten sowie die Teilnehmenden als zufälliger Effekt in das Modell ein.

Laut pU geht die prädefinierte MMRM-Analyse von einem konstanten Effekt der Kovariaten (Alter zu Baseline, maximaler Spiegel des humanen Wachstumshormons (hGH) im Stimulationstest (log-transformiert) und standardisierte Körpergröße (SDS) zu Baseline) über alle Studienvisiten hinweg aus. Dadurch könnte gemäß pU der Effekt der Kovariaten für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu einigen Studienvisiten über- oder unterschätzt werden, weshalb das MMRM zur Auswertung nicht geeignet sei. Mögliche Unsicherheiten des MMRM können auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht abschließend bewertet werden.

Zur Nutzenbewertung zog der pU für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ Ergebnisse aus einer ANCOVA heran, welche im SAP der Studie heiGHt nicht präspezifiziert war. Diese berücksichtigte die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu jeder Visite als abhängige Variable und die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren. Das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (log-transformiert) sowie die standardisierte Körpergröße (SDS) zu Baseline sind als Kovariaten in das Modell eingegangen. Eine solche Präspezifizierung einer ANCOVA in der Studie heiGHt erfolgte ausschließlich für den primären Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“.

Da sowohl die prädefinierte Auswertung mittels MMRM als auch die zusätzlich durchgeführten Auswertungen mittels ANCOVA grundsätzlich adäquate Auswertungsoptionen darstellen, es jedoch relevante Abweichungen der Ergebnisse gibt, werden die Ergebnisse beider Analysen dargestellt (siehe Tabelle 13).

Zur Studie CT-301-CN lagen für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ Daten zur präspezifizierten ANCOVA vor. Eine Auswertung mittels MMRM war weder geplant noch wurde eine solche berichtet.

### **Fehlende Werte und Datenimputation**

In der Studie heiGHt wurden weder Imputationen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte geplant noch durchgeführt.

In der Studie CT-301-CN sollte den Analysen für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ laut SAP unter Verwendung einer ANCOVA eine multiple Imputation vorausgehen. Fehlende Werte zur Körpergröße sollten laut SAP unter Verwendung der Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode unter Verwendung folgender Variablen imputiert werden: a) Geschlecht, b) Alter zu Baseline, c) maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (log-transformiert), d) die Differenz der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Baseline und der mittleren elterlichen Körpergröße (SDS) sowie e) die Körpergröße zu Baseline und zu Post-Baseline-Visiten. Die multiple Imputation soll nach Behandlung stratifiziert werden. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) ohne multiple Imputation durchgeführt.

### **Einschätzung der statistischen Analysen/Auswertung**

Die vom pU vorgelegten Analysen für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ und zur Endpunktkategorie „Sicherheit“ werden auf Einzelstudienebene grundsätzlich als geeignet angesehen.

### **Metaanalytische Auswertungen der Studien heiGHt und CT-301-CN**

Post hoc erfolgten metaanalytische Auswertungen der Studien heiGHt und CT-301-CN. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, welche generell auf eine unzureichende Vergleichbarkeit der Studie CT-301-CN zur Studie heiGHt schließen lassen und somit eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien per se ausschließen würden.

Für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ legte der pU eine Metaanalyse unter Verwendung einer ANCOVA vor. Aufgrund der folgenden Unsicherheiten werden die metaanalytischen Ergebnisse zum Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt:

a) Unklarheiten zum verwendeten Modell

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 wird mit der Knapp-Hartung-Methode ein Modell mit festen Effekten angewendet [4]. Da es sich bei Knapp-Hartung jedoch um ein Modell mit zufälligen Effekten handelt, kann diese Angabe nicht nachvollzogen werden. Es ist demnach unklar, welche Methode tatsächlich für die Metaanalyse verwendet wurde. Im Fall von 2 Studien stößt die Knapp-Hartung-Methode mit zufälligen Effekten an ihre Grenzen und ein Modell mit festen Effekten ist zu bevorzugen, sofern keine (Heterogenitäts-)Aspekte dagegensprechen. Sollte in einem solchen Fall die Knapp-Hartung-Methode angewendet werden, wird empfohlen eine Ad-hoc-Varianzkorrektur anzuwenden, da die Methode in seltenen Fällen antikonservativ sein kann. Zur etwaigen Durchführung einer Ad-hoc-Varianzkorrektur liegen im vorliegenden Fall keine Informationen vor. Bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode sollte insbesondere bei der geringen Studienanzahl zudem eine geeignete Sensitivitätsanalyse, wie ein Modell mit festem Effekt, vorgelegt werden. [14]

b) Post-hoc-Auswertung

In der Studie heiGHt erfolgte für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ keine Präspezifizierung der ANCOVA.

c) Unterschiedliche Berechnungsmethoden

In beiden Studien wurden unterschiedliche Berechnungsmethoden zur Körpergröße (SDS) verwendet (siehe Kapitel 2). Es ist nicht ersichtlich, warum vom pU zwei, zwischen den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedliche, Berechnungsmethoden für den SDS der Körpergröße verwendet wurden. Es bleibt unklar, ob anhand der Methode in der Studie CT-301-CN, die eine mögliche Abweichung von der Normalverteilung nicht berücksichtigt, von der Studie heiGHt systematisch unterschiedliche Effekte resultieren, die bei einem gepoolten Effektschätzer zu einer Verzerrung führen könnten [13]. Es liegt jedoch kein Hinweis auf statistische Heterogenität in der Metaanalyse vor.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden die vorgelegten Metaanalysen der Studien heiGHt und CT-301-CN für die Nutzenbewertung herangezogen. Diesbezüglich müssen bei der Interpretation ebenfalls die Limitationen, welche unter a) Unklarheiten zum verwendeten Modell (siehe oben) für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ dargelegt sind, berücksichtigt werden.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studien heiGHt und CT-301-CN

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
heiGHt	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Hoch
CT-301-CN	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lonapegsomatropin und tägliches Somatropin mit Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter ( $\geq 3$  bis  $\leq 6$  Jahre;  $> 6$  Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest ( $\leq 5$  ng/ml;  $> 5$  ng/ml).

<sup>2)</sup> Offenes Studiendesign: Patientinnen und Patienten sowie Studienpersonal waren aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung des Studienmedikaments (wöchentliche vs. tägliche Injektion) unverblindet. Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

Abkürzungen: hGH: humanes Wachstumshormon.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien heiGHt und CT-301-CN

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Nein <sup>1)2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Körpergröße (SDS)					
Studie heiGHt	Nein <sup>1)4)</sup>	Ja	Ja <sup>5)</sup>	Unklar <sup>6)</sup>	Unklar
Studie CT-301-CN	Nein <sup>1)4)</sup>	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>1)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Hoch <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Offenes Studiendesign.

<sup>2)</sup> Da es sich beim Endpunkt „Todesfälle“ um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, schlägt sich die fehlende Verblindung nicht in einem erhöhten Verzerrungspotential nieder.

<sup>3)</sup> Auswertung erfolgte in der Sicherheitspopulation.

<sup>4)</sup> Da die Messungen durch geschultes Personal mithilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt wurden und der Mittelwert von Mehrfachmessungen für die Analysen verwendet wurde, kann eine erhöhte Verzerrung durch eine subjektive Erhebung und eine fehlende Verblindung weitestgehend ausgeschlossen werden.

<sup>5)</sup> In der Studie heiGHt war die Analyse mittels MMRM präspezifiziert und das Ergebnis nicht signifikant. Die Auswertung mittels ANCOVA erfolgte post hoc und lieferte ein signifikantes Ergebnis. Beide Auswertungen werden per se als potentiell adäquate Methoden bewertet.

<sup>6)</sup> Gemäß pU ist das MMRM zur Auswertung nicht geeignet (siehe Kapitel 2.4). Mögliche Unsicherheiten des MMRM können auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht abschließend bewertet werden.

<sup>7)</sup> Aufgrund fehlender Verblindung hohes Verzerrungspotential, da es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement.



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 11: Allgemeine Angaben; Studien heiGHt und CT-301-CN

Allgemeine Angaben	Studie heiGHt		Studie CT-301-CN	
	Lonapeg-somatropin N = 106	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin N = 101	Somatropin N = 53
ITT-Population <sup>1)2)</sup> , n (%) <sup>3)</sup>	105 (99,1)	56 (100)	100 (99,0)	53 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n (%) <sup>3)</sup>	105 (99,1)	56 (100)	100 (99,0)	53 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) <sup>4)</sup>	k. A.	k. A.	5 (5,0)	1 (1,9)
Aufgrund von:	k. A.	k. A.		
UE			2 (2,0)	0 (0,0)
Entscheidung Ärztin/Arzt			1 (1,0)	0 (0,0)
Entzug der Einverständniserklärung			1 (1,0)	0 (0,0)
Andere Gründe			1 (1,0)	1 (1,9)
Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%) <sup>4)</sup>	2 (1,9)	1 (1,8)	3 (3,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Aufgrund von:				
UE	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Entscheidung Ärztin/Arzt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Rücknahme Einverständniserklärung	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Lost to Follow-up	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0) <sup>5)</sup>	0 (0,0) <sup>6)</sup>
Studienabschluss, n (%) <sup>4)</sup>	104 (99,0) <sup>7)</sup>	55 (98,2) <sup>7)</sup>	95 (95,0) <sup>7)</sup>	52 (98,1) <sup>7)</sup>
Übergang in einarmige, offene Extensionsphase, n (%) <sup>4)</sup>	102 (97,1)	54 (96,4)	-	-
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	365,0 (238; 378)	365,0 (357; 384)	364,0 (105; 373)	364,0 (34; 371)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Dosisanpassungen</i>				
Unterbrechung				
Erhöhung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Reduktion aufgrund IGF-1 > + 2,0 SD				

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> In beiden Studien entsprach die ITT-Population im Rahmen der Ergebnisse den tatsächlich behandelten Personen.

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung anhand aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

<sup>4)</sup> Eigenen Berechnung anhand der ITT-Population (Definition, siehe Kapitel 2.4).

<sup>5)</sup> Abweichung in Modul 4: Abbrüche gesamt: N = 5 (UE: N = 2; Entscheidung Ärztin/Arzt: N = 1; Rücknahme der Einverständniserklärung: N = 1; Andere Gründe: N = 1).

<sup>6)</sup> Abweichung in Modul 4: Abbrüche gesamt: N = 1 (Andere Gründe).

<sup>7)</sup> Angaben entstammen Modul 4.

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population bzw. Sicherheitspopulation

Charakterisierung der Studienpopulationen <sup>1)</sup>	Studie heiGHt		Studie CT-301-CN		Metaanalyse	
	Lonapegsomatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapegsomatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapegsomatropin N = 205 MW [95%-KI]	Somatropin N = 109 MW [95%-KI]
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	8,5 (2,7) 8,79 (3,3; 13,1)	8,5 (2,8) 8,73 (3,2; 12,9)	7,38 (2,90) 6,87 (3,02; 13,74)	7,46 (2,88) 7,85 (3,08; 13,36)	8,003 [7,623; 8,383]	8,003 [7,623; 8,383]
<i>Altersgruppe (Jahre)<sup>2)</sup>, n (%)</i> < 6 Jahre ≥ 6 Jahre	25 (23,8) 80 (76,2)	14 (25,0) 42 (75,0)	42 (42,0) 58 (58,0)	22 (41,5) 31 (58,5)	32,7 [26,6; 39,4] 67,3 [60,6; 73,4]	33,0 [24,9; 42,4] 67,0 [57,6; 75,1]
<i>Geschlecht<sup>2)</sup>, n (%)</i> männlich weiblich	86 (81,9) 19 (18,1)	46 (82,1) 10 (17,9)	87 (87,0) 13 (13,0)	45 (84,9) 8 (15,1)	84,4 [78,8; 88,7] 15,6 [11,3; 21,2]	83,5 [75,3; 89,3] 16,5 [10,7; 24,7]
<i>Körpergröße (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	112,93 (14,09) 113,97 (87,2; 138,7)	112,15 (15,29) 113,43 (87,1; 139,6)	111,17 (14,06) 111,77 (88,37; 143,33)	111,08 (13,95) 111,50 (89,17; 137,80)	112,07 [110,14; 113,99]	111,58 [108,84; 114,32]
<i>Standardisierte Körpergröße (SDS)<sup>3)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	-2,89 (0,85) -2,69 (-6,8; -1,4)	-3,00 (0,90) -2,67 (-5,6; -6,8)	-2,64 (0,59) -2,49 (-4,90; -1,88)	-2,69 (0,63) -2,48 (-4,65; -2,00)	-2,725 [-2,819; -2,63]	-2,795 [-2,933; -2,657]
<i>Skelettreife (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	5,84 (2,60) 6,00 (1,5; 11,5)	5,98 (2,68) 6,00 (1,5; 11,0)	4,71 (2,48) 4,12 (1,50; 11,50)	4,96 (2,63) 4,50 (2,00; 10,00)	5,263 [4,916; 5,611]	5,475 [4,977; 5,974]
<i>BMI (SDS)<sup>4)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	-0,32 (0,95) -0,23 (-2,4; 1,7)	-0,14 (1,07) -0,07 (-2,3; 1,9)	-0,29 (0,92) -0,19 (-2,49; 1,87)	-0,16 (1,07) -0,38 (-1,97; 2,15)	-0,30 [-0,43; -0,18]	-0,15 [-0,35; 0,05]
<i>Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, n (%)<sup>2)</sup></i> ≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml	37 (35,2) 68 (64,8)	21 (37,5) 35 (62,5)	25 (25,0) 75 (75,0)	13 (24,5) 40 (75,5)	30,2 [24,3; 36,9] 69,8 [63,1; 75,7]	31,2 [23,2; 40,5] 68,8 [59,5; 76,8]

Charakterisierung der Studienpopulationen <sup>1)</sup>	Studie heiGHT		Studie CT-301-CN		Metaanalyse	
	Lonapegsomatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapegsomatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapegsomatropin N = 205 MW [95%-KI]	Somatropin N = 109 MW [95%-KI]
<i>Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest, n (%)</i>						
≤ 8 ng/ml	76 (72,4)	41 (73,2)	71 (71,0)	38 (71,7)	71,7 [65,2; 77,5]	72,5 [63,4; 80,0]
> 8 ng/ml	29 (27,6)	15 (26,8)	29 (29,0)	15 (28,3)	28,3 [22,5; 34,8]	27,5 [20,0; 36,6]
<i>Ethnizität, n (%)</i>						
asiatisch	1 (1,0)	0 (0,0)	100 (100,0)	53 (100,0)	49,3 [42,5; 56,1]	48,6 [39,4; 57,9]
schwarz o. afroamerikanisch	2 (1,9)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0 [0,2; 3,8]	0,9 [0,1; 6,2]
weiß	100 (95,2)	52 (92,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	50,7 [43,9; 57,5]	47,7 [38,5; 57,1]
andere	2 (1,9)	3 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0 [0,2; 3,8]	2,8 [0,9; 8,2]
<i>Region, n (%)</i>						
Nordamerika	27 (25,7)	15 (26,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13,2 [9,2; 18,5]	13,8 [8,5; 21,6]
Europa	66 (62,9)	31 (55,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	32,2 [26,2; 38,9]	28,4 [20,8; 37,6]
Mittlerer Osten u. Nordafrika	6 (5,7)	8 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2,9 [1,3; 6,4]	7,3 [3,7; 14,0]
Ozeanien	6 (5,7)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2,9 [1,3; 6,4]	1,8 [0,5; 7,0]
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	100 (100,0)	53 (100,0)	48,8 [42,0; 55,6]	48,6 [39,4; 57,9]
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>						
ja	50 (47,6)	20 (35,7)	43 (43,0)	25(47,2)	k. A.	k. A.
unklar	55 (52,4) <sup>5)</sup>	36 (64,3) <sup>5)</sup>	57 (57,0) <sup>5)</sup>	75 (52,8) <sup>5)</sup>		
Krankheitsdauer (Zeit ab Diagnosestellung bis Randomisierung)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Angaben entsammen dem Studienbericht oder Modul 4 des Nutzendossiers.

<sup>2)</sup> Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

<sup>3)</sup> Zu weiteren Details der Berechnung siehe Kapitel 2.3.2.

<sup>4)</sup> Keine Angabe zur Berechnung identifiziert. Es wird von einer Berechnung des SDS analog des Vorgehens für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ ausgegangen.

<sup>5)</sup> Eigene Berechnung: Es liegen ausschließlich Angaben zur Anzahl der Personen mit (erfasster) begleitender Therapie zu Studienbeginn vor.

Abkürzungen: hGH: humanes Wachstumshormon; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score.

## Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien heiGHt und CT-301-CN dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## 3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. Im Verlauf der Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

## 3.3 Morbidität

Tabelle 13: Körpergröße (SDS) zu Monat 12 – Analysen ohne Imputation (ANCOVA und MMRM); Studien heiGHt und CT-301-CN, ITT-Population

Körpergröße (SDS)	Studie heiGHt		Studie CT-301-CN	
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	105 (100) -2,89 (0,847)	56 (100) -3,00 (0,903)	100 (100) -2,64 (0,591)	53 (100) -2,69 (0,629)
<i>Monat 12</i> n (%) MW (SD)	104 (99,0) -1,87 (0,710)	55 (98,2) -2,05 (0,810)	98 (98,0) -1,65 (0,693)	52 (98,1) -1,90 (0,732)
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12 (ANCOVA)</i> n (%) LS-MW (SE)	104 (99,0) 1,10 (0,04) <sup>1)</sup>	55 (98,2) 0,96 (0,05) <sup>1)</sup>	98 (98,0) 1,01 (0,044) <sup>2)</sup>	52 (98,1) 0,83 (0,054) <sup>2)</sup>
<i>Gruppenunterschied der Veränderung (ANCOVA)</i> LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	0,14 [0,028; 0,257]; 0,0149 <sup>1)</sup>		0,19 [0,073; 0,299]; 0,0014 <sup>2)</sup>	
Hedges'g [95%-KI] <sup>3)</sup>	0,24 [-0,089; 0,566]		0,48 [0,138; 0,820]	
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12 (MMRM)</i> n (%) LS-MW (SE)	104 (99,0) 1,05 (0,04) <sup>4)</sup>	55 (98,2) 0,94 (0,06) <sup>4)</sup>	– <sup>5)</sup>	– <sup>5)</sup>
<i>Gruppenunterschied der Veränderung (MMRM)</i> LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	0,11 [-0,03; 0,26]; 0,1221 <sup>4)</sup>		– <sup>5)</sup>	
Hedges'g [95%-KI] <sup>3)</sup>	0,24 [-0,089; 0,566]		0,48 [0,138; 0,820]	

<sup>1)</sup> Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie heiGHt für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert. Das Modell berücksichtigte das Alter zu Baseline, den maximalen Wachstumshormonwert, den Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktor.

<sup>2)</sup> Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. In das Modell gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert (log-transformiert), der Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie das Geschlecht und die Behandlung als Faktor ein. Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen erfolgte für die Studie CT-301-CN eine ANCOVA-

Auswertung, welcher multiple Imputationen vorausgingen. Die Ergebnisse zeigten (wahrscheinlich aufgrund der geringen Anzahl fehlender Werte) keine relevanten Abweichungen.

<sup>3)</sup> Bezugswert von Hedges' g unklar.

<sup>4)</sup> Verwendetes Modell (MMRM) wurde im SAP für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. Laut SAP gingen in das Modell der Behandlungszeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt ein. Weiterhin gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert (log-transformiert), der Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie das Geschlecht als Faktor in das Modell ein.

<sup>5)</sup> Für die Studie CT-301-CN wurden keine Auswertungen unter Verwendung eines MMRM geplant oder berichtet.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler.

### Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ zeigt sich in der Studie CT-301-CN eine signifikante Interaktion (Interaktionstest  $p = 0,0449$ ) für das Merkmal „Alter“. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden in der folgenden Tabelle dargestellt. Der p-Wert des Interaktionstest wurde auf Basis einer ANCOVA bestimmt. Hierfür wurde ein zusätzlicher Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe hinzugefügt.

*Tabelle 14: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Monat 12 (ANCOVA); Studie CT-301-CN, ITT-Population*

Subgruppe	Behandlung	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline LS-MW <sup>3)</sup> (SE)	Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
		$n^1/N^2$	MW (SD)	$n^1/N^2$	MW (SD)		LS-MWD <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>3)</sup>
≤ 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]
	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]
	Somatropin	31/31	-2,82 (0,692)	30/31	0,70 (0,359)	0,74 (0,059)		

<sup>1)</sup> Anzahl der Studienteilnehmenden, die in die Analyse eingegangen sind.

<sup>2)</sup> Anzahl der Studienteilnehmenden in der ITT-Population.

<sup>3)</sup> LS-MW sowie LS-MWD wurden mittels ANCOVA ermittelt, welches die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu jeder Visite als abhängige Variable und die Behandlung, das Geschlecht als Faktoren berücksichtigt. Das Alter zu Baseline, der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (log-transformiert) sowie die standardisierte Körpergröße (SDS) zu Baseline sind als Kovariaten in das Modell eingegangen.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; hGH: humanes Wachstumshormon; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler.

### **3.4 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

### **3.5 Sicherheit**

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Es konnten keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer identifiziert werden. Aufgrund der Erhebungsplanung (siehe Tabelle 8) wird davon ausgegangen, dass diese weitestgehend vergleichbar zur Behandlungsdauer ist (siehe Tabelle 12).

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien heiGHT und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE	Studie heiGHT			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>2)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>2)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
Personen mit mindestens einem ...	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>1)3)</sup> ; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	81 (77,1)	39 (69,64)	-	98 (98)	50 (94,3)	-	179 (87,3) <sup>2)</sup>	89 (81,7) <sup>2)</sup>	-
schweren UE <sup>4)</sup>	1 (1,0)	0 (0)	1,5926 [0,0663; 38,2649]; 0,4687	2 (2,0)	0 (0)	1,6158 [0,1723; 15,1572]; 0,3036	3 (1,5) <sup>2)</sup>	0 (0) <sup>2)</sup>	k. A.
SUE	1 (1,0)	1 (1,8)	0,5250 [0,0337; 8,1839]; 0,6416	4 (4)	2 (3,8)	0,8349 [0,1685; 4,1375]; 0,9501	5 (2,4) <sup>2)</sup>	3 (2,8) <sup>2)</sup>	0,885 [0,216; 3,618]; 0,865
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	k. A.	2 (2,0)	0 (0)	1,6158 [0,1723; 15,1572]; 0,3036	2 (1,0) <sup>2)</sup>	0 (0) <sup>2)</sup>	k. A.

<sup>1)</sup> Post hoc berechnet: Das 95%-KI für das RR wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.

<sup>3)</sup> Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHT und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4). Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung des RR 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.

<sup>4)</sup> Studienindividuelle Schweregradeinteilung: Diese werde vorliegend als vergleichbar eingeschätzt (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$ ; Studien heiGHT und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation

UE mit Inzidenz $\geq 10\%$	Studie heiGHT			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>2)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>2)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)3)</sup>; p-Wert</i>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>56 (53,3)</b>	<b>32 (57,1)</b>	<b>0,9352 [0,7011; 1,2473]; 0,6542</b>	<b>60 (60)</b>	<b>35 (66)</b>	<b>0,9064 [0,7150; 1,1490]; 0,4334</b>	<b>116 (56,6)<sup>2)</sup></b>	<b>67 (61,5)<sup>2)</sup></b>	<b>0,920 [0,761; 1,113]; 0,393</b>
Infektionen der oberen Atemwege	6 (5,7) <sup>4)</sup>	5 (8,9) <sup>4)</sup>	0,6390 <sup>3)</sup> [0,2041; 2,0000]; 0,4396	44 (44,0)	30 (56,6)	0,7751 [0,5704; 1,0532]; 0,1187	50 (24,4) <sup>2)</sup>	35 (32,1) <sup>2)</sup>	0,758 [0,551; 1,041]; 0,087
Nasopharyngitis	12 (11,4)	8 (14,3)	0,8032 [0,3494; 1,8465]; 0,6087	2 (2,0) <sup>4)</sup>	4 (7,5) <sup>4)</sup>	0,2646 <sup>4)</sup> [0,0501; 1,3962]; 0,0941	14 (6,8) <sup>2)</sup>	12 (11,0) <sup>2)</sup>	0,621 [0,300; 1,286]; 0,200
Pharyngitis	10 (9,5)	10 (17,9)	0,5376 [0,2392; 1,2083]; 0,1321	1 (1,0) <sup>4)</sup>	2 (3,8) <sup>4)</sup>	0,2628 <sup>4)</sup> [0,0243; 2,8376]; 0,2392	11 (5,4) <sup>2)</sup>	12 (11,0) <sup>2)</sup>	0,489 [0,227; 1,052]; 0,067
<b>Untersuchungen</b>	<b>8 (7,6)<sup>4)</sup></b>	<b>3 (5,4)<sup>4)</sup></b>	<b>1,4150<sup>3)</sup> [0,3924; 5,1016]; 0,5940</b>	<b>50 (50)</b>	<b>29 (54,7)</b>	<b>0,9137 [0,6644; 1,2567]; 0,5811</b>	<b>58 (28,3)<sup>2)</sup></b>	<b>32 (29,4)<sup>2)</sup></b>	<b>0,961 [0,703; 1,315]; 0,805</b>
Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht	2 (1,9) <sup>4)</sup>	0 (0) <sup>4)</sup>	1,6612 <sup>3)</sup> [0,1781; 15,4937]; 0,2976	29 (29,0)	3 (5,7)	5,1150 [1,6278; 16,0731]; 0,0007	31 (15,1) <sup>2)</sup>	3 (2,8) <sup>2)</sup>	5,478 [1,751; 17,135]; 0,003
Glukose im Blut erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	17 (17,0)	18 (34,0)	0,5025 [0,2873; 0,8786]; 0,0163	n. a. <sup>5)</sup>	n. a. <sup>5)</sup>	n. a. <sup>5)</sup>



UE mit Inzidenz ≥ 10 %	Studie heiGHT			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>2)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>2)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)3)</sup>; p-Wert</i>
Erkrankungen d. Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (25,7)	8 (14,3)	1,7994 [0,8758; 3,6967]; 0,0955	33 (33,0)	13 (24,5)	1,3434 [0,7745; 2,3303]; 0,2800	60 (29,3) <sup>2)</sup>	21 (19,3) <sup>2)</sup>	1,518 [0,981; 2,351]; 0,061
Husten	10 (9,5) <sup>4)</sup>	4 (7,1) <sup>4)</sup>	1,3349 <sup>3)</sup> [0,4370; 4,0778]; 0,6082	27 (27,0)	8 (15,1)	1,7861 [0,8714; 3,6606]; 0,0968	37 (18,0) <sup>2)</sup>	12 (11,0) <sup>2)</sup>	1,637 [0,898; 2,985]; 0,108
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (22,9)	8 (14,3)	1,5918 [0,7674; 3,3017]; 0,1995	17 (17,0)	12 (22,6)	0,7516 [0,3875; 1,4580]; 0,4009	41 (20,0) <sup>2)</sup>	20 (18,3) <sup>2)</sup>	1,090 [0,672; 1,767]; 0,726
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (17,1)	9 (16,1)	1,0601 [0,5125; 2,1928]; 0,8754	20 (20,0)	13 (24,5)	0,8562 [0,4656; 1,5743]; 0,6200	38 (18,5) <sup>2)</sup>	22 (20,2) <sup>2)</sup>	0,918 [0,574; 1,469]; 0,721
Fieber	16 (15,2)	5 (8,9)	1,6966 [0,6564; 4,3854]; 0,2642	16 (16,0)	8 (15,1)	1,1258 [0,5200; 2,4376]; 0,7639	32 (15,6) <sup>2)</sup>	13 (11,9) <sup>2)</sup>	1,308 [0,717; 2,386]; 0,381
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	12 (12,0)	8 (15,1)	0,7949 [0,3413; 1,8511]; 0,5920	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>
Augenerkrankungen	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	10 (10,0)	4 (7,5)	1,3281 [0,4364; 4,0415]; 0,6141	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	10 (10,0)	2 (3,8)	2,6549 [0,5987; 11,7733]; 0,1757	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>	<sub>6)</sub>

UE mit Inzidenz $\geq$ 10 %	Studie heiGHT			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>2)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>2)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]<sup>1)3)</sup>; p-Wert</i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>14 (13,3)</b>	<b>9(16,1)</b>	<b>0,8192</b> [0,3849; 1,7435]; <b>0,6082</b>	<b>2 (2,0)</b>	<b>6 (11,3)</b>	<b>0,1780</b> [0,0378; 0,8371]; <b>0,0138</b>	<b>16 (7,8)<sup>2)</sup></b>	<b>15 (13,8)<sup>2)</sup></b>	<b>0,568</b> [0,294; 1,099]; <b>0,093</b>
Kopfschmerzen	13 (12,4)	7 (12,5)	0,9782 [0,4202; 2,2772]; 0,9595	0 (0) <sup>4)</sup>	5 (9,4) <sup>4)</sup>	0,0988 <sup>4)</sup> [0,0117; 0,8333]; 0,0019	13 (6,3) <sup>2)</sup>	12 (11,0) <sup>2)</sup>	0,577 [0,274; 1,215]; 0,148
<b>Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>14 (13,3)</b>	<b>6 (10,7)</b>	<b>1,2325</b> [0,5061; 3,0011]; <b>0,6450</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>10 (9,5)</b>	<b>6 (10,7)</b>	<b>0,8854</b> [0,3370; 2,3259]; <b>0,8053</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>9 (8,6)</b>	<b>6 (10,7)</b>	<b>0,7942</b> [0,2985; 2,1130]; <b>0,6464</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>	<b>_6)</b>

<sup>1)</sup> Mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Hierbei erfolgte eine Adjustierung nach Altersgruppen (< 6 Jahre;  $\geq$  6 Jahre).

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.

<sup>3)</sup> Post hoc berechnet: Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHT und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4). Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung des RR 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.

<sup>4)</sup> Die Ergebnisse der Studie wurden trotz Unterschreitung einer Inzidenz von 10 % dargestellt, da die Inzidenz in der Metaanalyse in einem Arm 10 % überschreitet.

<sup>5)</sup> Aufgrund einer unterschiedlichen Vorgehensweise für die Identifikation der Preferred Terms in den Studien heiGHT und CT-301-CN, erfolgte gemäß pU keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

<sup>6)</sup> Keine Darstellung, da die Inzidenz unter 10 % lag.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### **Schwere unerwünschte Ereignisse**

Die Inzidenz schwerer UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms lag in den Studien heiGHt und CT-301-CN in beiden Behandlungsarmen unter 5 %.

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Die Inzidenz der SUE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms lag in den Studien heiGHt und CT-301-CN jeweils in beiden Behandlungsarmen unter 5 %.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), Sicherheitspopulation

UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup>	Studie heiGHt			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>3)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>3)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)4)</sup> ; p-Wert
<b>Zustand der Injektionsstelle<sup>5)</sup></b>									
Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle (jeglicher Schweregrad)	30 (28,6)	3 (5,4)	5,2799 [1,7005; 16,3935]; 0,0005	12 (12,0)	11 (20,8)	0,5300 [0,1606; 1,7492] 0,2926	42 (20,5) <sup>3)</sup>	14 (12,8) <sup>3)</sup>	_6)
Rötung <sup>7)</sup> (jeglicher Schweregrad)	24 (22,9)	2 (3,6)	6,3224 [1,5652; 25,5389]; 0,0015	7 (7,0)	5 (9,4)	0,7420 [0,2474; 2,2252] 0,5954	31 (15,1) <sup>3)</sup>	7 (6,4) <sup>3)</sup>	_6)
Blutergüsse <sup>7)</sup> (jeglicher Schweregrad)	1 (1,0)	1 (1,8)	0,5474 [0,0358; 8,3729]; 0,6603	4 (4,0)	2 (3,8)	1,0600 [0,2007; 5,5994] 0,9454	5 (2,4) <sup>3)</sup>	3 (2,8) <sup>3)</sup>	0,885 [0,216; 3,618]; 0,865
Schwellungen <sup>7)</sup> (jeglicher Schweregrad)	6 (5,7)	0 (0,0)	6,9012 [0,3982; 119,6139]; 0,0699	5 (5,0)	5 (9,4)	0,5300 [0,1606; 1,7492] 0,2926	11 (5,4) <sup>3)</sup>	5 (4,6) <sup>3)</sup>	1,169 [0,416; 3,281]; 0,767 <sup>8)</sup>
Andere <sup>7)</sup> (jeglicher Schweregrad)	5 (4,8)	0 (0,0)	2,9932 [0,3562; 25,1561]; 0,0995	2 (2,0)	4 (7,5)	0,2650 [0,0502; 1,3999] 0,0936	7 (3,4) <sup>3)</sup>	4 (3,7) <sup>3)</sup>	0,930 [0,276; 3,133]; 0,907 <sup>9)</sup>

UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup>	Studie heiGht			Studie CT-301-CN			Metaanalyse		
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin	Lonapeg-somatropin N = 205 <sup>3)</sup>	Somatropin N = 109 <sup>3)</sup>	Lonapeg-somatropin vs. Somatropin
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)4)</sup> ; p-Wert
<b>Schmerzen (und Jucken) an der Injektionsstelle</b>									
Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle (jeglicher Schweregrad)	78 (74,3)	37 (66,1)	1,1259 [0,9032; 1,4035]; 0,2684	24 (24,0)	11 (20,8)	1,1554 [0,6148; 2,1712] 0,6529	102 (49,8) <sup>3)</sup>	48 (44,0) <sup>3)</sup>	1,132 [0,906; 1,414]; 0,277
Schmerzen (jeglicher Schweregrad)	76 (72,4)	36 (64,3)	1,1280 [0,8970; 1,4185]; 0,2815 <sup>10)</sup>	23 (23,0)	7 (13,2)	1,7409 [0,7999; 3,7891] 0,1495	99 (48,3) <sup>3)</sup>	43 (39,4) <sup>3)</sup>	1,226 [0,967; 1,555]; 0,092
Schmerzen (tut sehr weh) <sup>11)</sup>	13 (12,4)	3 (5,4)	2,2900 [0,6862; 7,6417]; 0,1605	3 (3,0)	0 (0,0)	2,2900 [0,6862; 7,6417] 0,1605	16 (7,8) <sup>3)</sup>	3 (2,8) <sup>3)</sup>	2,842 [0,858; 9,420]; 0,088
Schmerzen (tut am meisten weh) <sup>12)</sup>	9 (8,6)	6 (10,7)	0,8040 [0,2998; 2,1560]; 0,6659	1 (1,0)	0 (0)	1,6047 [0,0681; 37,8342] 0,4692	10 (4,9) <sup>3)</sup>	6 (5,5) <sup>3)</sup>	0,889 [0,339; 2,331]; 0,81
Jucken (jeglicher Schweregrad)	35 (33,3)	15 (26,8)	1,2414 [0,7439; 2,0716]; 0,4003	9 (9,0)	7 (13,2)	0,6818 [0,2659; 1,7484] 0,4209	44 (21,5) <sup>3)</sup>	22 (20,2) <sup>3)</sup>	1,065 [0,683; 1,661]; 0,781
Jucken (juckt am meisten) <sup>13)</sup>	3 (2,9)	2 (3,6)	0,7987 [0,1382; 4,6151]; 0,8022	0	0	k. A. <sup>14)</sup>	3 (1,5) <sup>3)</sup>	2 (1,8) <sup>3)</sup>	0,800 [0,138; 4,648]; 0,804

<sup>1)</sup> In den Studienunterlagen und Modul 4 werden die Begriffe „Events of Interest“ bzw. „UE von Interesse“ verwendet. Alle UE wurden je Person mit der maximal erlebten Intensität bewertet.

<sup>2)</sup> Post hoc berechnet: Es konnten keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.

- 4) Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4).
- 5) Die Skala für den jeweiligen Zustand der Injektionsstelle ist in 4 Stufen eingeteilt und reicht von „keine Symptomatik“ (0) bis „schwere Symptomatik“ (3).
- 6) Der p-Wert und das  $I^2$  des Heterogenitätstests zeigten, dass für dieses Ereignis eine signifikante Heterogenität für die Ergebnisse der Studien heiGHt und CT-301-CN bestand, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als  $p < 0,05$  und  $I^2 \geq 75 \%$ .
- 7) Zustand der Injektionsstelle: Für die AESI „Rötung“, „Blutergüsse“ und „Schwellungen“ wies in beiden Studien sowie in der Studie heiGHt für das AESI „Andere“ keine Person eine schwerere Symptomatik auf. Insgesamt wiesen nur 3 Personen für die AESI „Rötung“, „Blutergüsse“ und „Schwellungen“ studienübergreifend eine moderate Symptomatik auf. Vorliegend wird daher von einer Darstellung der Schweregradunterteilungen abgesehen. Für die jeweiligen Ergebnisdarstellungen siehe Modul 4. Innerhalb der Studie CT-301-CN erfolgte gemäß pU keine konsistente Dokumentation des Schweregrads für das AESI „Andere“, weshalb eine diesbezügliche Ergebnisdarstellung nicht möglich ist.
- 8) Erhöhte, nicht signifikante Heterogenität:  $p = 0,074$ ;  $I^2 = 69 \%$ . Eine substanzielle Heterogenität war definiert als  $p < 0,05$  und  $I^2 \geq 75 \%$ .
- 9) Erhöhte, nicht signifikante Heterogenität:  $p = 0,052$ ;  $I^2 = 74 \%$ . Eine substanzielle Heterogenität war definiert als  $p < 0,05$  und  $I^2 \geq 75 \%$ .
- 10) Signifikanter Interaktionstest t ( $p = 0,0346$ ) für das Merkmal hGH-Stimulus zu Baseline ( $\leq 5$  ng/ml;  $> 5$  ng/ml).
- 11) Schweregrad: Stufe 4 (Spannweite 0 = „keine Schmerzen“ bis 5 = „tut am meisten weh“).
- 12) Schweregrad: Stufe 5 (Spannweite 0 = „keine Schmerzen“ bis 5 = „tut am meisten weh“).
- 13) Schweregrad: Stufe 3 (Spannweite 0 = „kein Jucken“ bis 3 = „juckt am meisten“).
- 14) Es traten keine Ereignisse in den beiden Armen auf und es erfolgte keine Berechnung des RR.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; hGH: humanes Wachstumshormon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lonapegsomatropin

Lonapegsomatropin (Skytrofa®) wird angewendet zur Behandlung von Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel (GHD)). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 0,24 mg Somatotropin/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion [8]. Die Behandlung mit Lonapegsomatropin soll beendet werden bei a) einem SDS des Längenwachstums von unter + 1 nach dem ersten Behandlungsjahr, b) bei einer jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 cm/Jahr, c) Erreichen der endgültigen Körperlänge oder d) einem Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen bzw. > 16 Jahre bei Jungen (was einem Schluss der Epiphysenfugen entspricht) [8].

In die Studien heiGHt und CT-301-CN wurden insgesamt 316 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit einem diagnostizierten GHD eingeschlossen, die zuvor keine Therapie mit einem rekombinanten Somatotropin-Präparat oder einer IGF-1-Therapie erhalten hatten, eine verminderte Körpergröße aufwiesen und deren Knochenalter mindestens 6 Monate unter dem chronologischen Alter lag. In der Studie heiGHt war das Alter per Einschlusskriterium für Jungen auf  $\leq 12$  Jahre und für Mädchen auf  $\leq 11$  Jahre beschränkt. Obwohl diese Einschränkung in der Studie CT-301-CN nicht vorgenommen wurde, lag das tatsächliche Alter der eingeschlossenen Personen in beiden Studien in einem ähnlichen Bereich. Es wurden in beiden Studien keine Personen über 14 Jahre eingeschlossen (siehe Tabelle 12). Anders als die Populationen in den Studien heiGHt und CT-301-CN, umfasst die Zulassung auch Personen, die eine Vorbehandlung mit einem rekombinanten Somatotropin-Präparat oder einer IGF-1-Therapie erhalten haben können.

Laut European Medicines Agency (EMA) ist eine männliche Predominanz im relevanten Indikationsgebiet bekannt. In den berücksichtigten Studien ist der Anteil der männlichen Patienten mit ca. 82 % in der Studie heiGHt sowie über 85 % in der Studie CT-301-CN besonders hoch (siehe Tabelle 11). Gemäß EMA könnte dies potentiell zu einem erhöhten Bias führen. Der Einfluss auf die Ergebnisse wurde laut EMA zwar untersucht, bleibt jedoch weiterhin unklar. Es zeigten sich keine Unterschiede im Ansprechen auf die Studienmedikation. Möglicherweise führt jedoch die erhöhte Sensitivität gegenüber Wachstumshormonen bei männlichen Personen zu häufigeren Dosisanpassungen und somit zu einem schlechteren Sicherheitsprofil. Aufgrund fehlender Angaben in den Studien kann dies nicht abschließend bewertet werden.

In die Studien wurde keine Person aus Deutschland eingeschlossen. Die Studie heiGHt wurde weltweit in 15 Ländern durchgeführt, darunter primär Länder in Europa sowie Länder in den USA und Australien. Es liegen keine Informationen vor, wie viele Personen aus welchen Ländern stammten. Jedoch waren rund zwei Drittel der Patientinnen und Patienten aus Europa. Es ist daher von einer ausreichenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Ergebnisse der in China durchgeführten Studie CT-301-CN, welche ausschließlich Patientinnen und Patienten asiatischer Herkunft umfasst, wurde aufgrund vergleichbarer Ergebnisse sowie mangels ausreichender Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit, für die Nutzenbewertung herangezogen. Hinsichtlich der Übertragbarkeit kann die Studie CT-301-CN grundsätzlich (falls keine endpunktspezifischen Gründe dagegensprechen) auch im Rahmen einer Metaanalyse mit der Studie heiGHt berücksichtigt werden.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

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

Die Studien gliederten sich in eine bis zu 6-wöchige Screening-Phase und eine 52-wöchige Behandlungsphase. Nach erfolgreichem Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsperiode hatten die Studienteilnehmenden der Studie heiGHT die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsstudie enliGHten [1] teilzunehmen, in der alle Studienteilnehmenden mit Lonapegsomatropin behandelt wurden.

Die in die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte vom 17.01.2019 (heiGHT) bzw. 02.04.2022 (CT-301-CN) erfolgten, nachdem alle Patientinnen und Patienten die 12-monatige vergleichende Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Der pU berücksichtigte die einarmige, offene Extensionsphase nicht für die Nutzenbewertung.

Zu Beginn der Studien wurden insgesamt 316 Patientinnen und Patienten zentralisiert im Verhältnis 2:1 (Lonapegsomatropin: Somatotropin) randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht (weiblich; männlich), Alter ( $\geq 3$  bis  $\leq 6$  Jahre;  $> 6$  Jahre) und dem maximalen hGH-Spiegel im Stimulationstest ( $\leq 5$  ng/ml;  $> 5$  ng/ml). Die Zuweisung des Stratums erfolgte auf Grundlage des höchsten hGH-Spiegels beider Stimulationstests.

Jeweils eine Person der Lonapegsomatropin-Arme aus den Studien heiGHT und CT-301-CN erhielt keine Dosis des Studienmedikaments, sodass die ITT-Population (Definition des pU, siehe Kapitel 2.4) und die Sicherheitspopulation studienübergreifend 314 Personen umfasste (N = 205 Lonapegsomatropin, N = 109 Somatotropin). In der Studie heiGHT brachen 2 Personen im Lonapegsomatropin- sowie 1 Person im Somatotropin-Arm die Studie vorzeitig ab. In der Studie CT-301-CN brachen 3 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und keine Person im Somatotropin-Arm die Studie vorzeitig ab. Gemäß Modul 4 schlossen insgesamt 199 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 107 im Somatotropin-Arm die 12-monatigen Studien ab. Bis auf die beschriebenen Studienabbrüche gibt es für die dargestellten Ergebnisse keine Hinweise auf fehlende Werte.

Die mediane Behandlungsdauer war zwischen den Studien heiGHT und CT-301-CN vergleichbar. In der Studie heiGHT betrug diese sowohl im Lonapegsomatropin- als auch im Somatotropin-Arm jeweils 365 Tage, in der Studie CT-301-CN betrug sie in beiden Armen 364 Tage. Die Beobachtungsdauer wurde nicht beschrieben; aufgrund der Studienplanung wird von einer zur Behandlungsdauer ähnlichen Beobachtungsdauer ausgegangen. Angaben zum Abbruch der Studienmedikation konnten ausschließlich für die Studie CT-301-CN identifiziert werden. Im Lonapegsomatropin-Arm brachen 5 Personen die Studienmedikation ab, im Somatotropin-Arm brach 1 Person die Behandlung ab.

Angaben zu Dosisunterbrechungen oder -erhöhungen konnten nicht identifiziert werden. Die Patientencharakteristika zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar (Tabelle 11).

In den vorgelegten Studien wurde ein Cut-off von  $\leq 10$  ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt, der laut pU der gängigen klinischen Praxis entspricht. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird ein Cut-off von  $< 8$  ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in 2 GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen [9]. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) für rekombinantes Wachstumshormon als Kalibrator verwendet [9].

Das Verzerrungspotential der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien heiGHT und CT-301-CN wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.



### 4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung dokumentiert. Im Verlauf der Studie heiGHt ist keine Person verstorben.

### 4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde „Körpergröße (SDS)“ als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der primäre Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt liefert keine über die Körpergröße hinausgehende, für die Nutzenbewertung relevanten Informationen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts wurden in Analogie zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen [11] und Vosoritid [12] im Anhang dargestellt.

#### Körpergröße (SDS)

Die Veränderung der Körpergröße wurde als SDS ermittelt. Wie in SAP und Protokoll beschrieben, erfolgte in der Studie heiGHt zu den geplanten Auswertungen keine Imputation fehlender Werte. In der Studie CT-301-CN erfolgte wie in SAP und Protokoll geplant eine Auswertung mittels ANCOVA. In der Studie heiGHt erfolgte zusätzlich zur prädefinierten Auswertung mittels MMRM eine nicht präspezifizierte Auswertung mittels ANCOVA, welche vom pU in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenableitung herangezogen wurde.

Die Post-hoc-Auswertung mittels ANCOVA in der Studie heiGHt begründet der pU damit, dass in der prädefinierten MMRM-Analyse der Effekt der Kovariate für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu einigen Studienvisiten über- oder unterschätzt werden könnte (zu weiteren Details siehe Kapitel 2.4). Mögliche Unsicherheiten des MMRM können auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht abschließend bewertet werden.

In beiden Studien befinden sich die untersuchten Personen hinsichtlich ihrer standardisierten Körpergröße (SDS) im gesamten Untersuchungszeitraum im Mittel unterhalb des Mittelwerts der Referenzpopulation (siehe Tabelle 13). Im Vergleich zu Baseline nahm die Körpergröße (SDS) in beiden Studien zu Monat 12 sowohl bei den Patientinnen und Patienten des Lonapegsomatropin-Arms als auch des Somatropin-Arms zu. Während sich in der Studie CT-301-CN in der Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte (LS-MWD: 0,19 (95%-KI: [0,073; 0,299]));  $p = 0,0014$ ), ergab sich in der Studie heiGHt lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied in der nicht prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA (LS-MWD: 0,14 (95%-KI: [0,028; 0,257]));  $p = 0,01491$ ), jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM (LS-MWD: 0,11 (95%-KI: [0,96; 1,14]));  $p = 0,1221$ ). Aufgrund der unter Kapitel 2.4 beschriebenen Unklarheiten, wird das Ergebnis der Metaanalyse ausschließlich im Anhang dargestellt.

Im Rahmen der zu Körpergröße (SDS) durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie CT-301-CN zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Alter“ ( $p = 0,0449$ ). Hier zeigte sich für Personen unter 6 Jahren ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin im Vergleich zu Somatropin (LS-MWD: 0,27 (95%-KI: [0,079; 9,469]));  $p = 0,0067$ ), während sich für Personen im Alter über 6 Jahren ein kleinerer nicht signifikanter Effekt zeigte. In der Studie heiGHt sowie in der Metaanalyse der beiden Studien zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen keine signifikante Effektmodifikation.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ wird für die Studie heiGHt als unklar sowie für die Studie CT-301-CN als niedrig eingestuft. Da die Messungen in beiden Studien

durch geschultes Personal mithilfe eines kalibrierten Wand-Stadiometers durchgeführt wurden und der Mittelwert von Mehrfachmessungen für die Analysen verwendet wurde, kann eine erhöhte Verzerrung durch eine subjektive Erhebung bei fehlender Verblindung weitestgehend ausgeschlossen werden. Die Bewertung mit „unklar“ für die Studie heiGHT beruht auf Hinweisen zu einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung und den vom pU aufgeführten Unsicherheiten des MMRM, welche auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht bewertet werden können. Die Hinweise zu einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergeben sich aus der fehlenden Präspezifizierung der Auswertung mittels ANCOVA, welche – anders als das präspezifizierte MMRM – einen signifikanten Vorteil für Lonapegsomatropin zeigte.

#### **4.5 Lebensqualität**

Zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurden keine Daten erhoben.

#### **4.6 Sicherheit**

Für schwere UE, SUE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegen sowohl für die einzelnen Studien als auch für die Metaanalysen (Details siehe Kapitel 2.4) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lonapegsomatropin im Vergleich zu Somatropin vor.

Unter UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  zeigte sich in der Studie CT-301-CN ein statistisch signifikanter Unterschied für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR: 0,1780 (95%-KI: [0,0378; 0,8371]);  $p = 0,0138$ ) sowie in der Metaanalyse des Preferred Terms „Insulinähnlicher Wachstumsfaktor erhöht“ (RR: 5,478 (95%-KI: [1,751; 17,135]);  $p = 0,003$ ).

Für UE von besonderem Interesse wurden hinsichtlich des Zustands der Injektionsstelle statistisch signifikant häufiger „Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle“ (jeglicher Art) und „Rötung“ (beide jeglicher Schweregrad) im Lonapegsomatropin-Arm gegenüber dem Somatropin-Arm in der Studie heiGHT berichtet, jedoch nicht in der Studie CT-301-CN. In der Studie CT-301-CN wurde jeweils ein nicht signifikanter gegenläufiger Effekt beschrieben. Aufgrund der signifikanten Heterogenität eigneten sich die diesbezüglichen studienspezifischen Ergebnisse nicht zur Zusammenfassung im Rahmen einer Metaanalyse.

Insgesamt traten nur wenige schwere UE und SUE in beiden Behandlungsarmen auf. Für schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Lonapegsomatropin ist zugelassen für die Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel (GHD)). Die Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie heiGHt sowie der Studie CT-301-CN. Es handelt sich bei den Studien heiGHt und CT-301-CN um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte 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 3 bis 12 bzw. 3 bis 17 Jahren mit GHD untersucht wurde.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lonapegsomatropin ein statistisch signifikanter positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse)*

Darstellung der Ergebnisse	Lonapegsomatropin N = 207			Somatropin N = 109			Lonapegsomatropin vs. Somatropin	Effekt
<b>Mortalität</b>								
	N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)		N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)		Effektschätzer	
<b>Todesfälle<sup>1)</sup></b>								
Studie heiGHt	105	0		56	0		k. A.	$\leftrightarrow$
Studie CT-301-CN	100	0		53	0		k. A.	$\leftrightarrow$
<b>Morbidität</b>								
	N <sup>4)</sup>	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 12 zu Baseline LS-MW (SE)	N <sup>4)</sup>	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 12 zu Baseline LS-MW (SE)	Effektschätzer LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	
<b>Körpergröße (SDS) – ANCOVA</b>								
Studie heiGHt	105 <sup>5)</sup>	-2,89 (0,85)	1,10 (0,04) <sup>6)</sup>	56 <sup>5)</sup>	-3,00 (0,90)	0,96 (0,05) <sup>6)</sup>	0,14 [0,03; 0,26]; 0,015 <sup>6)</sup>	$\uparrow$
Studie CT-301-CN	100 <sup>7)</sup>	-2,64 (0,59)	1,01 (0,04) <sup>8)</sup>	53 <sup>7)</sup>	-2,69 (0,63)	0,83 (0,05) <sup>8)</sup>	0,19 [0,07; 0,30]; 0,0014 <sup>8)</sup>	$\uparrow\uparrow$
<b>Körpergröße (SDS) – MMRM</b>								
Studie heiGHt	105 <sup>5)</sup>	-2,89 (0,85)	1,05 (0,04) <sup>9)</sup>	56 <sup>5)</sup>	-3,00 (0,90)	0,94 (0,06) <sup>9)</sup>	0,11 [-0,03; 0,26]; 0,12 <sup>9)</sup>	$\leftrightarrow$
Studie CT-301-CN	-	-	- <sup>10)</sup>	-	-	- <sup>10)</sup>	- <sup>10)</sup>	n. b.

Darstellung der Ergebnisse	Lonapegsomatropin N = 207		Somatropin N = 109		Lonapegsomatropin vs. Somatropin	Effekt
<b>Sicherheit</b>						
	N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)	N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
<b>Schwere UE</b>						
Studie heiGht	105	1 (1,0)	56	0 (0)	1,59 [0,07; 38,26]; 0,47	↔
Studie CT-301-CN	100	2 (2,0)	53	0 (0)	1,62 [0,17; 15,16]; 0,30	↔
Metaanalyse	205	3 (1,5) <sup>12)</sup>	109	0 (0) <sup>12)</sup>	k. A.	n. b. <sup>3)</sup>
<b>SUE</b>						
Studie heiGht	105	1 (1,0)	56	1 (1,8)	0,52 [0,03; 8,18]; 0,64	↔
Studie CT-301-CN	100	4 (4,0)	53	2 (3,8)	0,83 [0,17; 4,14]; 0,95	↔
Metaanalyse	205	5 (2,4) <sup>12)</sup>	109	3 (2,8) <sup>12)</sup>	0,88 [0,22; 3,62]; 0,86 <sup>13)</sup>	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>						
Studie heiGht	105	0 (0)	56	0 (0)	k. A.	↔
Studie CT-301-CN	100	2 (2,0)	53	0 (0)	1,62 [0,17; 15,16]; 0,30	↔
Metaanalyse	205	2 (1,0) <sup>12)</sup>	109	0 (0) <sup>12)</sup>	k. A.	n. b. <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4).

<sup>3)</sup> Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen, wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

<sup>4)</sup> ITT-Population (Definition des pU, siehe Kapitel 2.4).

<sup>5)</sup> Baselinewerte liegen für 105 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 56 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 104 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 55 im Somatropin-Arm Werte vor.

<sup>6)</sup> Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie heiGht für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert. Das Modell berücksichtigte das Alter zu Baseline, den maximalen Wachstumshormonwert, den Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktor.

<sup>7)</sup> Baselinewerte liegen für 100 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 53 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 98 Personen im im Lonapegsomatropin-Arm und 52 im Somatropin-Arm Werte vor.

<sup>8)</sup> Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. In das Modell gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert, der Baselinewert der Körpergröße als Kovariaten sowie das Geschlecht und die Behandlung als Faktor ein.

<sup>9)</sup> Verwendetes Modell (MMRM) wurde im SAP für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. Laut SAP gingen in das Modell der Behandlungszeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt ein. Weiterhin gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert (log-transformiert), der Baselinewert der Körpergröße als Kovariaten sowie das Geschlecht als Faktor in das Modell ein.

<sup>10)</sup> Für die Studie wurden keine Auswertungen unter Verwendung eines MMRM geplant oder berichtet.

<sup>11)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>12)</sup> Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.

<sup>13)</sup> Post hoc berechnet. Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGht und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4).

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Ascendis Pharma.** 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 (enliGHten); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 14.05.2020.
2. **Ascendis Pharma.** A multicenter, phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group trial investigating the efficacy, safety, and tolerability of lonapegsomatropin (TransCon hGH) administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy over 52 weeks in Japanese prepubertal hGH-treatment naïve children with growth hormone deficiency (GHD) (riGHt); clinical trial protocol, version 8.0 [unveröffentlicht]. 04.04.2023.
3. **Ascendis Pharma.** 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 (heiGHt); clinical study report, version 2.0 [unveröffentlicht]. 07.05.2020.
4. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Lonapegsomatropin (Skytrofa): 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 [unveröffentlicht]. 16.12.2021.
5. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin Studie CT-301-CN [unveröffentlicht]. 2023.
6. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin Studie heiGHt [unveröffentlicht]. 2023.
7. **Ascendis Pharma Endocrinology.** Nachberechnungen zu Lonapegsomatropin: Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN [unveröffentlicht]. 2023.
8. **Ascendis Pharma Endocrinology Division.** Skytrofa; Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [online]. 11.01.2022. Berlin. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED).** Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter; S2e-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 174-002. Stand 14.03.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2021. [Zugriff: 01.12.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-002k\\_S2e\\_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter\\_2022-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-002k_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf).
10. **European Medicines Agency (EMA).** Lonapegsomatropin Ascendis Pharma: European public assessment report EMEA/H/C/005367/0000 [online]. 11.11.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf).
11. **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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.09.2022. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Somatrogen\\_D-800.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf).

12. **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: Vosoritid [online]. Berlin (GER): G-BA; 03.01.2022. [Zugriff: 01.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Vosoritid\\_D-737.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vosoritid_D-737.pdf).
13. **Indrayan A.** Demystifying LMS and BCPE methods of centile estimation for growth and other health parameters. *Indian Pediatr* 2014;51(1):37-43.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden, Vers. 7.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2023. [Zugriff: 01.12.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
15. **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.
16. **Li H, Ji C-Y, Zong X-N, Zhang Y-Q.** [Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics* 2009;47(7):487-492.
17. **Novo Nordisk.** Norditropin FlexPro [online]. 05.2021. Berlin. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. **Pfizer.** Genotropin MiniQuick [online]. 06.2022. Berlin. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. **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):3184-3195.
20. **VISEN Pharmaceuticals (Shanghai).** 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 (CT301-CN); clinical study report, version 3.0 [Übersetzung aus dem Chinesischen] [unveröffentlicht]. 10.05.2023.

## Anhang

**Tabelle 19: Wachstumsgeschwindigkeit zu Monat 12 (ANCOVA); Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population**

Wachstums- geschwindigkeit	Studie heiGHt		Studie CT-301-CN		Metaanalyse <sup>1)</sup>	
	Lonapeg- somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg- somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg- somatropin N = 205	Somatropin N = 109
<i>Monat 12</i> n (%) LS-MW (SE) <sup>2)3)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup>	105 (100) 11,17 (0,233)	56 (100) 10,31 (0,298)	100 (100) 10,66 (0,218)	53 (100) 9,75 (0,261)	k. A. 10,892 [7,737; 14,047]	k. A. 9,986 [7,151; 12,82]
<i>Gruppenunterschied</i> LS-MWD [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,86 [0,216; 1,502]; 0,0088		0,91 [0,367, 1,455]; 0,0010		0,889 [0,474; 1,304] k. A.	

<sup>1)</sup> Post hoc berechnet. Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4).

<sup>2)</sup> LS-MW sowie LS-MWD wurden anhand einer ANCOVA ermittelt. Hierbei erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels multipler Imputation. Für jeden imputierten Datensatz wurde eine ANCOVA der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu jeder Visite erstellt. Für die ANCOVA wurde das Alter zu Baseline und der maximale hGH-Spiegel im Stimulationstest (log-transformiert) als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren verwendet. Außerdem wurde die Differenz aus der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Baseline und der durchschnittlichen parentalen Körpergröße (SDS) als Kovariate verwendet. Die in der Tabelle angegebenen LS-MW, KI und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.

<sup>3)</sup> Für die Metaanalyse wird ausschließlich das 95%-KI angegeben und nicht SE.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; hGH: humanes Wachstumshormon; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler.

**Tabelle 20: Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) zu Monat 12 (ANCOVA<sup>1)</sup>); Studien heiGHt und CT-301-CN (+ Metaanalyse), ITT-Population**

Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS)	Studie heiGHt		Studie CT-301-CN		Metaanalyse <sup>2)</sup>	
	Lonapeg- somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg- somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg- somatropin N = 205	Somatropin N = 109
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD) <sup>3)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup>	105 (100,0) -2,89 (0,847)	56 (100,0) -3,00 (0,903)	100 (100,0) -2,64 (0,591)	53 (100,0) -2,69 (0,629)	k. A. -2,72 [-2,82; -2,63]	k. A. -2,80 [-2,93; -2,66]
<i>Monat 12</i> n (%) MW (SD) <sup>3)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup>	104 (99,0) -1,87 (0,710)	55 (98,2) -2,05 (0,810)	98 (98,0) -1,65 (0,693)	52 (98,1) -1,90 (0,732)	k. A. -1,76 [-1,86; -1,66]	k. A. -1,97 [-2,12; -1,82]
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12</i> n (%) LS-MW (SE) <sup>3)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup>	104 (99,0) 1,10 (0,04) <sup>4)</sup>	55 (98,2) 0,96 (0,05) <sup>4)</sup>	98 (98,0) 1,01 (0,04) <sup>5)</sup>	52 (98,1) 0,83 (0,05) <sup>5)</sup>	k. A. 1,057 [0,466; 1,648]	k. A. 0,896 [0,359; 1,433]



Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS)	Studie heiGHT		Studie CT-301-CN		Metaanalyse <sup>2)</sup>	
	Lonapeg-somatropin N = 105	Somatropin N = 56	Lonapeg-somatropin N = 100	Somatropin N = 53	Lonapeg-somatropin N = 205	Somatropin N = 109
Gruppenunterschied der Veränderung LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	0,14 [0,028; 0,257]; 0,0149 <sup>4)</sup>		0,19 [0,073; 0,299]; 0,0014 <sup>5)</sup>		0,165 [0,085; 0,246] k. A.	
Hedges' g <sup>6)</sup> [95%-KI]	0,24 [-0,089; 0,566]		0,48 [0,138; 0,820]		0,355 [0,119; 0,591]	

<sup>1)</sup> Für die dargestellten Ergebnisse erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

<sup>2)</sup> Post hoc berechnet. Laut Angabe des pU erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHT und CT-301-CN mittels eines Modells mit festen Effekten auf Basis aggregierter Daten unter Anwendung der Knapp-Hartung-Methode mit Paule-Mandel-Methodik. Diese Angabe kann nicht nachvollzogen werden (siehe Kapitel 2.4).

<sup>3)</sup> Für die Metaanalyse wird ausschließlich das 95%-KI angegeben und nicht SD oder SE.

<sup>4)</sup> Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell wurde in im SAP der Studie heiGHT für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert. Das Modell berücksichtigte das Alter zu Baseline, den maximalen Wachstumshormonwert, den Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten, sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktor.

<sup>5)</sup> Verwendetes Modell (ANCOVA) wurde im SAP der Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert. In das Modell gingen das Alter zu Baseline, der maximale Wachstumshormonwert (log-transformiert), der Baselinewert der Körpergröße (SDS) als Kovariaten, sowie das Geschlecht und die Behandlung als Faktor ein.

<sup>6)</sup> Bezugswert von Hedges' g unklar.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler.

**Tabelle 21: Empfohlene Dosis nach Körpergewicht bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche (Tabelle aus FI zu Lonapegsomatropin [8])**

Gewicht (kg)	Dosisstärke von Somatropin
11,5 – 13,9	3 mg
14 – 16,4	3,6 mg
16,5 – 19,9	4,3 mg
20 – 23,9	5,2 mg
24 – 28,9	6,3 mg
29 – 34,9	7,6 mg
35 – 41,9	9,1 mg
42 – 50,9	11 mg
51 – 60,4	13,3 mg
60,5 – 69,9	15,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 7,6 mg)
70 – 84,9	18,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 9,1 mg)
85 – 100	22 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 11 mg)

Abkürzungen: FI: Fachinformation

*Tabelle 22: Empfohlene Anpassungen der Somatotropin-Dosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1 SDS (Tabelle aus FI zu Lonapegsomatropin [8])*

<b>Bereich des durchschnittlichen IGF-1 SDS (gemessen an Tag 4–5 nach der Dosis)</b>	<b>Empfohlene Änderung der Somatotropin- Dosisstärke</b>
> + 4	Um 3 Dosisstärken reduzieren
+ 3 bis + 4	Um 2 Dosisstärken reduzieren
+ 2 bis + 3	Um 1 Dosisstärke reduzieren
-2 bis + 2	Keine Änderung
< -2	Um 1 Dosisstärke erhöhen

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; SDS: Standard Deviation Score.