

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somapacitan (Sogroya[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan (Anwendungsgebiet A)	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Studiendesign der Studie REAL 3. Quelle: Eigene Darstellung	14
Abbildung 1-2: Studiendesign der Studie REAL 4. Quelle: Eigene Darstellung	15
Abbildung 1-3: Studiendesign der Studie REAL JP. Quelle: Eigene Darstellung.....	20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomografie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DAT	<i>Growth hormone device assessment tool</i>
GH	Wachstumshormon (engl.: <i>growth hormone</i>)
GHD	Wachstumshormonmangel (engl.: <i>growth hormone deficiency</i>)
GHD-CIM	<i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure</i>
GHD-CTB	<i>Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure</i>
GHD-PTB	<i>Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure</i>
GH-PPQ	<i>Growth Hormone Patient Preference Questionnaire</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	nicht berechenbar
ObsRO	<i>Observer-Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SAT	Subkutanes Fettgewebe (engl.: <i>subcutaneous adipose tissue</i>)
SDS	<i>standard deviation score</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TAT	Gesamtfettgewebe (engl.: <i>total adipose tissue</i>)
TSQM-9	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAT	Viszerales Fettgewebe (engl.: <i>visceral adipose tissue</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Somapacitan
Handelsname:	Sogroya®
ATC-Code:	H01AC07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43146
Pharmazentralnummer (PZN)	18817440 18817457 18817486 18817500 18817411 18817428
ICD-10-GM-Code	E23.0, E23.3, E23.6, E23.7, E89.3
Alpha-ID	E23.0: I27893, I84293, I77610, I77609, I77611, I130047, I130045, I130046, I130048, I119743; E23.3: I10108; E23.6: I2229; E23.7: I2232; E89.3: I2512, I95107, I73282

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Sogroya wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (<i>growth hormone</i> , GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (<i>pediatric growth hormone deficiency</i> , GHD) [...] angewendet.	24.7.2023	A
Sogroya wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (<i>growth hormone</i> , GH) [...] bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (<i>adult growth hormone deficiency</i> , AGHD) angewendet.	31.3.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	Nicht zutreffend ^c
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen von Somapacitan als Orphan Drug bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Damit entfällt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde für Somapacitan am 24.08.2018 eine *orphan designation* in der Indikation „Behandlung eines Wachstumshormonmangels“ durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/18/2068) und durch die Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt. Die *orphan designation* von Somapacitan umfasst beide Anwendungsgebiete (A: GHD und B: AGHD, siehe Tabelle 1-4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen. In den zulassungsbegründenden Studien von Somapacitan wurde als Studienkomparator das einmal täglich verabreichte Wachstumshormon-Präparat Norditropin® eingesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Anwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien herangezogen.

Bei beiden Studien handelt es sich um offene, multinationale, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Norditropin® bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel untersuchen.

Die Studie **REAL 3** umfasst eine Gesamtstudiendauer von über 368 Wochen, davon 156 Wochen RCT (Abbildung 1-1). Zu Studienbeginn wurden 59 therapienaive präpubertäre Kinder (Kohorte I) mit Wachstumshormonmangel im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen (0,04 mg/kg/Woche: n = 16; 0,08 mg/kg/Woche: n = 15; 0,16 mg/kg/Woche: n = 14) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag (n = 14) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (Japan oder Rest der Welt) und innerhalb der Subgruppe „Rest der Welt“ zusätzlich nach Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre) und Geschlecht (Mädchen oder Jungen). Nach 52 Wochen wechselten Patienten aller Somapacitan-Arme auf Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche), Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Norditropin®-Therapie fort. Nach 156 Wochen wechselten alle Patienten für die einarmige Langzeitsicherheitsextensionsphase auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) und Patienten weiterer Altersgruppen (Kohorte II und III) wurden rekrutiert. In der vorliegenden Bewertung werden nur die durchgehend mit einer zugelassenen Dosierung von Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche; N = 14) sowie mit Norditropin®

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(0,034 mg/kg/Tag; N = 14) behandelten Patienten der Kohorte I bis zum Ende der Sicherheitsextensionsphase (insgesamt 156 Wochen Behandlungsdauer) betrachtet.

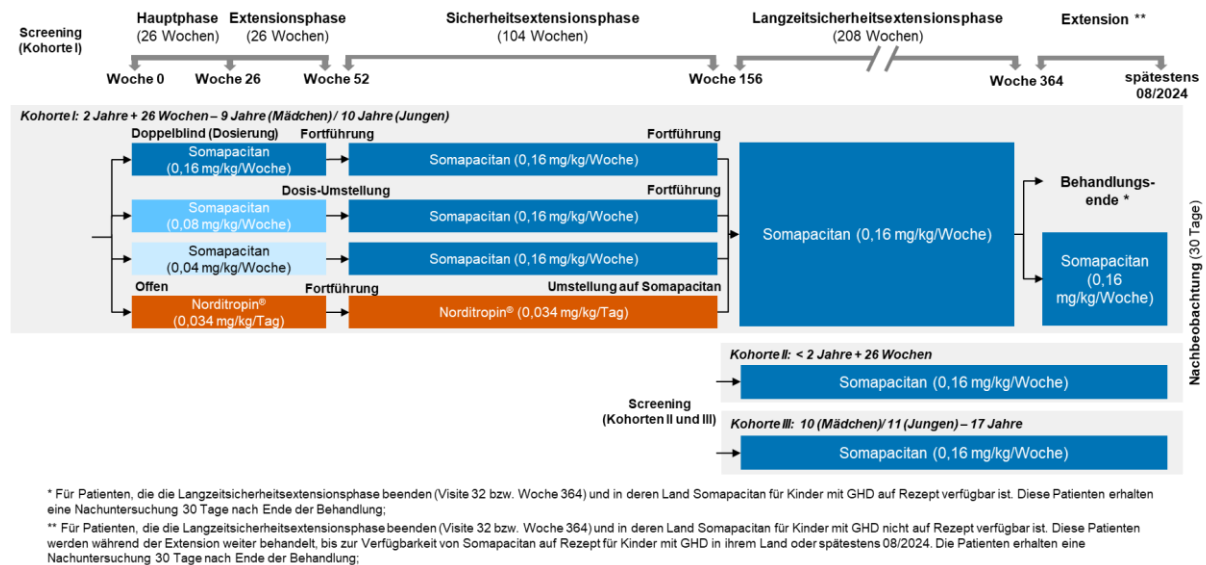


Abbildung 1-1: Studiendesign der Studie REAL 3.

Quelle: Eigene Darstellung

Die Studie **REAL 4** umfasst eine Gesamtstudiendauer von über 208 Wochen, davon 52 Wochen RCT mit anschließender einarmiger Sicherheitsextensionsphase und 30 Tage Nachbeobachtung (Abbildung 1-2). Zu Studienbeginn wurden 200 therapienaive präpubertäre Patienten im Verhältnis von 2:1 auf die einmal wöchentliche Anwendung von Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche; N = 132) oder die einmal tägliche Anwendung von Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag; N = 68) randomisiert und in der Hauptphase der Studie für 52 Wochen behandelt. Die Randomisierung wurde nach Region (Japan oder Rest der Welt), Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre), Geschlecht (Mädchen oder Jungen) sowie der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 µg/L oder ≥ 7,0 µg/L) stratifiziert. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Hauptphase (bis Woche 52) betrachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

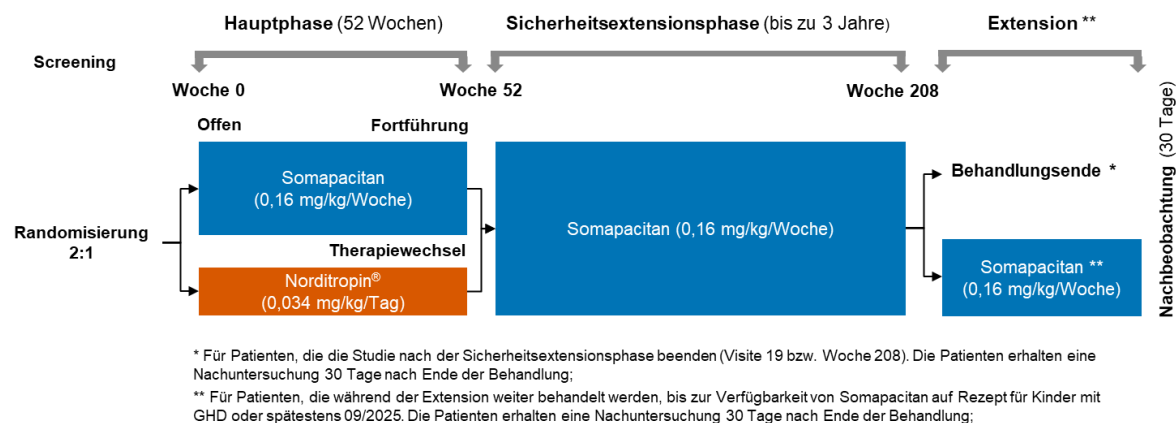


Abbildung 1-2: Studiendesign der Studie REAL 4.

Quelle: Eigene Darstellung

Für beide Studien wird das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt als **niedrig** bewertet. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für Ergebnisse, die durch Patienten bzw. deren Angehörige subjektiv berichtet worden sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan im Anwendungsgebiet A

Eine zusammenfassende Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan ist in Tabelle 1-7 dargestellt. Wenn möglich, wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 52 zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der deutlich längeren Studiendauer der REAL 3 wurden die Ergebnisse der REAL 3 zu Woche 156 zusätzlich einzeln betrachtet. Wenn eine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund einer statistisch signifikanten Heterogenität der Ergebnisse nicht möglich war oder die Heterogenität nicht geschätzt werden konnte, wird für die Gesamtaussage auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte wurde keine Meta-Analyse berechnet und auf die Einzelstudienresultate zurückgegriffen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan (Anwendungsgebiet A)

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage Meta-Analyse / REAL 3 / REAL 4	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Mortalität		
Todesfälle wurden in den Studien REAL 3 und REAL 4 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst (siehe Tödliche UE in der Nutzenkategorie Sicherheit).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage Meta-Analyse / REAL 3 / REAL 4	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Morbidität		
Körperhöhen-SDS		
Körperhöhen-SDS, Veränderung gegenüber Baseline ^a	REAL 3	52w: MWD: 0,35 [0,05; 0,65]; p = 0,0216 156w: MWD: 0,49 [0,13; 0,86]; p = 0,0088
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Wachstumsgeschwindigkeit (ergänzend dargestellt)		
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	REAL 3	52w: MWD: 1,80 [0,50; 3,09]; p = 0,0077 156w: MWD: 0,84 [-0,45; 2,13]; p = 0,1950
	REAL 4	52w: MWD: -0,48 [-1,13; 0,18]; p = 0,1520
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, Veränderung gegenüber Baseline	REAL 3	52w: MWD: 1,64 [-0,02; 3,31]; p = 0,0531 156w: MWD: 0,56 [-0,77; 1,88]; p = 0,4023
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GHD-CIM ObsRO		
Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -1,47 [-4,86; 1,93]; p = 0,3943
	REAL 3	156w: MWD: 3,97 [-11,46; 3,51]; p = 0,2893
Domäne Körperliche Funktion, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -0,41 [-4,25; 3,43]; p = 0,8327
	REAL 3	156w: MWD: -7,96 [-20,57; 4,65]; p = 0,2100
Domäne Soziales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -4,71 [-11,58; 2,17]; p = 0,1773
	REAL 3	156w: MWD: -0,36 [-11,52; 10,81]; p = 0,9489
Domäne Emotionales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -3,09 [-7,64; 1,45]; p = 0,1792
	REAL 3	156w: MWD: -1,71 [-11,10; 7,69]; p = 0,7146
GHD-CTB ObsRO		
Gesamtscore	Meta-Analyse	52w: MWD: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466
	REAL 3	156w: MWD: -8,87 [-16,74; -1,01]; p = 0,0279
Physische Domäne	Meta-Analyse	52w: MWD: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495
	REAL 3	156w: MWD: -15,17 [-24,09; -6,25] p = 0,0014 Hedges' g -1,18 [-2,05; -0,31]
Domäne Emotionales Wohlbefinden	Meta-Analyse	52w: MWD: -4,86 [-10,81; 1,08]; p = 0,1076
	REAL 3	156w: MWD: -10,93 [-23,59; 1,72] p = 0,0886
Domäne Beeinträchtigung	Meta-Analyse	52w: MWD: -2,79 [-5,79; 0,21]; p = 0,0682
	REAL 3	156w: MWD: -4,32 [-11,60; 2,97] p = 0,2382
GHD-PTB (ergänzend dargestellt)		
Gesamtscore	REAL 3	52w: MWD: -5,94 [-15,58; 3,69]; p = 0,2209 156w: MWD: -2,99 [-14,35; 8,37]; p = 0,5984
	REAL 4	52w: MWD: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	REAL 3	52w: MWD: -7,99 [-21,35; 5,36]; p = 0,2348 156w: MWD: -6,79 [-20,03; 6,45]; p = 0,3065
	REAL 4	52w: MWD: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage Meta-Analyse / REAL 3 / REAL 4	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Domäne "Beeinträchtigung"	REAL 3	52w: MWD: -3,89 [-12,71; 4,92]; p = 0,3790 156w: MWD: 0,93 [-11,09; 12,94]; p = 0,8774
	REAL 4	52w: MWD: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067
G-DAT (ergänzend dargestellt)		
Verwendung des Geräts insgesamt mit „einfach“ oder „sehr einfach“ angegeben	REAL 3	Nicht erhoben
	REAL 4	26w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 105 (96,3 %); Norditropin: 54 (96,3 %)
GH-PPQ (ergänzend dargestellt)		
Behandlung insgesamt bevorzugt / davon "stark" oder "sehr stark" bevorzugt / adhärenteres Verhalten	REAL 3	160w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 9 (81,8 %) / 9 (100 %) / 8 (88,9%) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 2 (18,2 %) / - / -
	REAL 4	56w: Somapacitan: 45 (90,0 %) / 21 (46,7 %) / 17 (37,8 %) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 5 (10,0 %) / - / -
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate jeglicher UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,11 [0,93; 1,34]; p = 0,2548
	REAL 3	156w: n. a. (Jeder Patienten hatte ≥ 1 Ereignis)
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,31 [0,35; 4,93]; p = 0,6892
	REAL 3	156w: RR: 1,00 [0,16; 6,14]; p = n. a.
Gesamtrate der schweren UE ^b	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten 156w: RR: 0,33 [0,01; 7,55]; p = 0,5242
	REAL 4	52w: RR: 2,06 [0,23; 18,08]; p = 0,6150
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE ^b	REAL 3	52w: RR: 0,20 [0,01; 3,82]; p = 0,2240 156w: RR: 0,20 [0,01; 3,82]; p = 0,2240
	REAL 4	keine Ereignisse aufgetreten
Tödliche UE ^b	REAL 3	Es traten keine Todesfälle auf
	REAL 4	Es traten keine Todesfälle auf
UE nach SOC und PT	Keine signifikanten Behandlungsunterschiede	
Reaktionen an der Einstichstelle ^b	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten 156w: RR: 1,00 [0,07; 14,45]; p = n. a.
	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
Medikationsfehler ^b	REAL 3	keine Ereignisse aufgetreten
	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; n. a.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; G-DAT: Growth hormone device assessment tool; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; ObsRO: Observer-Reported Outcome; SDS: standard deviation score; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); PT: Preferred Term (nach MedDRA);		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage Meta-Analyse / REAL 3 / REAL 4	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
a: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag; b: Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde verzichtet, da die Heterogenität aufgrund unzureichender Ereigniszahl nicht berechnet werden konnte.		

Mortalität

In der Nutzenkategorie Mortalität werden tödliche unerwünschte Ereignisse (UE) betrachtet. In beiden REAL-Studien sind keine Todesfälle eingetreten.

Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ aus einer dreijährigen Untersuchung in der Studie REAL 3 und einem Zeitraum von 52 Wochen in der Studie REAL 4 betrachtet. Ergänzend wird auf die Ergebnisse des Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“ eingegangen, da die Wachstumsgeschwindigkeit einen weiteren klinisch bedeutsamen Parameter zur Beurteilung des Längenwachstums darstellt. Aufgrund der statistisch signifikant heterogenen Ergebnisse der REAL 3 und REAL 4 und des statistisch signifikanten Vorteils für Somapacitan nach 52 und 156 Wochen Behandlung in der Studie REAL 3 wird davon ausgegangen, dass die erheblich weniger belastende einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan das Längenwachstum bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut fördert, wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität fließen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte „Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure (GHD-CIM) Observer-Reported Outcome (ObsRO)“ und „Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) ObsRO“ ein, die eine Aussage zur Belastung der pädiatrischen Patienten durch ihre Erkrankung und Therapie erlauben. Beide Fragebögen wurden durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren direkten Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes berichtet. Für ein umfassendes Bild werden ergänzend die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Fragebögen *Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB)*, *Growth hormone device assessment tool (G-DAT)* und *Growth Hormone Patient Preference Questionnaire (GH-PPQ)* betrachtet, die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf weitere bedeutsame Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit Wachstumshormonmangel beleuchten.

Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel. In den drei Domänen des Fragebogens werden krankheitsbedingte physische, soziale und emotionale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beeinträchtigungen des Kindes berichtet. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Krankheitslast erlaubt. Die Ergebnisse der Scores des GHD-CIM ObsRO legen eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast unter Somapacitan und Norditropin[®] nahe.

Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen beschreibt die Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel. Die Physische Domäne bildet die durch Injektionen verursachte körperliche Belastung wie Schmerzen, Blutergüsse und Brennen ab. Die Domäne „emotionales Wohlbefinden“ umfasst u. a. Angst vor oder Abneigung gegenüber Injektionen, die Häufigkeit von Injektionen und das Gefühl aufgrund der Injektionsnotwendigkeit anders zu sein. Die Domäne „Beeinträchtigung“ untersucht die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Notwendigkeit regelmäßiger Injektionen, beispielsweise Unterbrechungen von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Verabreichung von Injektionen zu einer festgelegten Tageszeit. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Therapiebelastung erlaubt. Ein höherer Wert in den Scores des GHD-CTB ObsRO bedeutet eine höhere Belastung der Patienten durch die Therapie. In der Meta-Analyse der beiden Studien wurden nach 52 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan gegenüber Norditropin[®] im Gesamtscore und dem Score der Physischen Domäne sowie deutliche numerische Vorteile in anderen Domänen festgestellt. In der REAL 3 wurden nach 156 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan im Gesamtscore und in der Physischen Domäne beobachtet. Der beobachtete Vorteil in der Physischen Domäne nach 156 Wochen erreichte ein klinisch relevantes Ausmaß (gemessen mittels standardisierter Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g).

Sicherheit

In der Nutzenkategorie Sicherheit werden die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ herangezogen, die gemäß den Anforderungen der Modulvorlage als Gesamtraten (der jeglichen UE, schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) und auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und PT ausgewertet wurden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder auf Ebene der Gesamtraten noch auf Ebene der SOC und *Preferred Terms* (PT) nach MedDRA festgestellt. Zusätzlich wird das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle für die Bewertung der Verträglichkeit der subkutan anzuwendenden Wachstumshormon-Präparate sowie von Medikationsfehlern betrachtet. Die Ergebnisse deuten auf ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil von Somapacitan und Norditropin[®] hin.

Subgruppenanalysen

Die Auswertungen der Subgruppen wurden auf Basis der meta-analytisch zusammengefassten Studien REAL 3 und REAL 4 durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine potenzielle Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht und Region.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wird insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Anwendungsgebiet B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Studie REAL JP herangezogen.

Die Studie **REAL JP** ist eine multizentrische, randomisierte und aktiv kontrollierte, offene Phase 3a-Studie an mehreren Studienzentren in Japan zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Therapiezufriedenheit unter einmal wöchentlichem Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Norditropin® bei erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel. Sowohl die Diagnosestellung als auch die erstmalige Aufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon mussten zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 180 Tage zurückliegen.

Zu Studienbeginn wurden 62 Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel im Verhältnis 3:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan (N=46) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® (N=16) randomisiert (stratifiziert nach Geschlecht) und für insgesamt 52 Wochen behandelt (Abbildung 1-3). Die Dosis wurde in einer 20-wöchigen Titration mit regelhaft insgesamt fünf *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) *standard deviation score* (SDS)-abhängigen Dosisanpassungen zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 anhand eines prädefinierten Titrationsalgorithmus titriert und nach Ablauf der 20 Wochen unter der letzten verabreichten Dosierung bis zum Ende der Behandlungsphase fortgeführt. Darauf folgte eine einwöchige Washout-Phase.

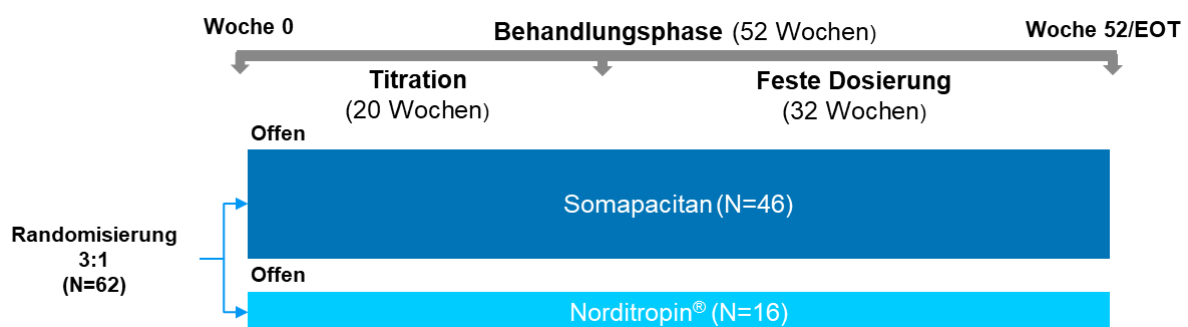


Abbildung 1-3: Studiendesign der Studie REAL JP.

Quelle: Eigene Darstellung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zwei weitere zulassungsbegründende Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die REAL 1 und REAL 2 wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfintervention nicht erfüllen. Bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten dieser Studien erfolgte die Anwendung von Somapacitan nicht zulassungskonform und nach Aussagen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde eine unzureichende Somapacitan-Dosis verabreicht. Daher lassen sich die an diesen Patienten gewonnenen Erkenntnisse nur eingeschränkt auf die tatsächliche Therapiesituation übertragen und sind für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet. Beide Studien werden in Modul 4 B ausführlich charakterisiert und der Ausschluss detailliert begründet. Auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung dieser Studien im Dossier wird verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan im Anwendungsgebiet B

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL JP auf Studienebene als niedrig bewertet. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für alle patientenberichteten Ergebnisse.

Mortalität

In der Nutzenkategorie Mortalität werden tödliche UE betrachtet. Im Verlauf der Studie REAL JP sind keine Todesfälle eingetreten.

Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ betrachtet. Veränderungen der Körperzusammensetzung, insbesondere eine Zunahme der Körperfettmasse besonders in der zentralen Körperregion, sind ein typischer Ausdruck der Morbidität bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel.

Zur Beurteilung der Veränderungen der Körperzusammensetzung wurden Änderungen in der Querschnittsfläche des Gesamtfettgewebes (engl.: *total adipose tissue*, TAT), des subkutanen Fettgewebes (engl.: *subcutaneous adipose tissue*, SAT) und des viszeralen Fettgewebes (engl.: *visceral adipose tissue*, VAT) mittels quantitativer Computertomografie (CT) analysiert.

Da die Patienten in der REAL JP bereits vor Studieneinschluss eine Wachstumshormon-Ersatztherapie erhielten, fiel die Änderung der Körperzusammensetzung von Baseline bis Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen wie erwartet gering aus. Allerdings zeigte sich mit Somapacitan eine Stabilisierung des Behandlungserfolges von Baseline bis Woche 52 mit leichten numerischen Vorteilen für Somapacitan in den analysierten Parametern TAT (Mittelwertdifferenz (MWD): -12,40 [-43,51; 18,71]; $p = 0,4281$), SAT (MWD: -10,79 [-32,37; 10,79] $p = 0,3210$) und VAT (MWD: -1,97 [-17,28; 13,33]; $p = 0,7973$), die jedoch nicht signifikant waren.

Die Ergebnisse des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ zeigen eine mindestens gleich gute Wirksamkeit von Somapacitan gegenüber Norditropin[®] hinsichtlich der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reduktion des Körperfetts in diversen Kompartimenten bei einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse des patientenberichteten Fragebogens *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items* (TSQM-9) herangezogen, der die Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation misst. Der TSQM-9 untersucht die von Patienten subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit (Domäne „Effectiveness“) und Anwendungsfreundlichkeit (Domäne „Convenience“) der Therapie sowie die Gesamtzufriedenheit (Domäne „Global satisfaction“) der Patienten mit der Therapie. Die Auswertungen des Endpunkts umfassen sowohl Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 als auch Responderanalysen unter Verwendung der Responseschwelle von 15 Punkten (entsprechend einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite). Ein höherer Score bedeutet eine höhere Patientenzufriedenheit.

Die beobachteten Behandlungsunterschiede in der Domäne „Effectiveness“ in der kontinuierlichen Auswertung (MWD: 4,87 [-3,46; 13,20]; $p = 0,2462$) und in den Responderanalysen (Relatives Risiko (RR): 1,39 [0,45; 4,31]; $p = 0,7272$) erreichten zwar keine statistische Signifikanz, jedoch fand sich in der Somapacitan-Gruppe ein numerisch höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des Scores von Baseline bis Woche 52.

In der Domäne „Convenience“ erreichte der Behandlungsunterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Änderung von Baseline bis Woche 52 (MWD: 6,79 [-1,04; 14,61]; $p = 0,0877$) zwar keine statistische Signifikanz, jedoch wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil von Respondern mit einer relevanten Verbesserung um 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) in der Somapacitan-Gruppe beobachtet (**RR: 3,65 [0,96; 13,87]; $p = 0,0221$**).

In der Domäne „Global satisfaction“ des TSQM-9 erreichte der numerische Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Änderung von Baseline bis Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen (MWD: 6,88 [-1,08; 14,85]; $p = 0,0890$) keine statistische Signifikanz. In der Responderanalyse wurde ein numerisch höherer Anteil der Responder in der Somapacitan-Gruppe festgestellt (RR: 2,26 [0,57; 8,95]; $p = 0,2194$).

In den drei Domänen des TSQM-9 wurden über alle Auswertungen hinweg positive Effekte für Somapacitan hinsichtlich der Zufriedenheit mit der Therapie beobachtet. Obwohl der Behandlungsunterschied gegenüber dem Studienkomparator Norditropin® nur in einer Domäne die statistische Signifikanz erreichte, lassen die konsistent positiven Effekte vermuten, dass die Aussagekraft der Auswertungen durch die geringe statistische Power der Studie REAL JP limitiert sind. Dies sollte bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden. Dennoch konnte für Somapacitan in der Domäne „Convenience“ ein **statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Norditropin®** beobachtet werden, der eine Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens in der Kategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anzeigt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse, die im Studienverlauf der REAL JP auftraten, wurden gemäß den Anforderungen der Modulvorlage *post hoc* ausgewertet.

In der Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Norditropin[®] hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE (RR: 1,36 [0,97; 1,91]; $p = 0,0114$), allerdings blieb die Rate der UE in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Somapacitan: 309,8 UE/100 Patientenjahre; Norditropin[®]: 312,7 UE/100 Patientenjahre) und vergleichbar wenige UE standen im vermuteten ursächlichen Zusammenhang mit dem jeweiligen Prüfpräparat (RR: 0,81 [0,24; 2,77]; $p = 0,7543$). Damit ist der festgestellte Unterschied mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig entstanden.

Alle berichteten UE waren als nicht schwer (mild oder moderat) eingestuft, und es sind keine schweren UE in der Studie aufgetreten. SUE wurden bei insgesamt 4 Patienten aus der Somapacitan-Gruppe berichtet (RR: 3,26 [0,18; 57,33]; $p = 0,2517$). Keines der SUE stand nach Angabe des Prüfarztes im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel oder führte zu einem Therapieabbruch. Der Schweregrad wurde vom Prüfarzt in drei von vier Fällen als mild und bei einem SUE als moderat bewertet. Bei einem Patienten in der Norditropin[®]-Gruppe wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

Auf Ebene der SOC und PT betrachtet, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (zugunsten von Somapacitan) lediglich in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR: 0,28 [0,09; 0,91]; $p = 0,0300$) und der untergeordneten PT „Ausschlag“ (RR: 0,05 [0,00; 0,95]; $p = 0,0044$) festgestellt.

Reaktionen an der Einstichstelle wurden bei nur je einem Patienten der Somapacitan und Norditropin[®]-Gruppe berichtet (RR: 0,35 [0,02; 5,24]; $p = 0,5517$), was für eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit beider Präparate spricht.

Zusammenfassend zeigt sich ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil und eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit für Somapacitan und Norditropin[®]. Die meisten in der Studie REAL JP beobachteten UE waren nicht therapiebedingt (z. B. respiratorische Infekte), zeigten ein ähnliches Muster und hatten keinen Einfluss auf die Therapiefortführung bei den betroffenen Patienten.

Subgruppenanalysen

Für keinen der untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Einsatz oraler Östrogene sowie erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels wurden statistisch signifikante Interaktionsterme festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel wird insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	ja
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Anwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)

Die einmal tägliche Injektion mit rekombinantem Wachstumshormon hat sich seit Jahrzehnten als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel etabliert. Bei früher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diagnosestellung und guter Therapieadhärenz, ermöglicht die Wachstumshormon-Ersatztherapie den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel nicht nur ihr genetisches Wachstumspotenzial weitestgehend auszuschöpfen, sondern führt auch zu gesteigertem Selbstwertgefühl, emotionalem Wohlbefinden und besserer Stimmungslage. Da diese Therapie bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden muss, summieren sich die täglich notwendigen Injektionen über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte der Therapie zu einer zunehmenden Belastung und können die Therapieadhärenz stark beeinträchtigen. Aus Untersuchungen bei Kindern mit Wachstumshormonmangel ist bekannt, dass bereits das Auslassen von einer von sieben Dosen des einmal täglichen Wachstumshormons pro Woche das Längenwachstum messbar beeinträchtigt. Besonders anfällig für Nichtadhärenz sind Kinder, die in die Pubertät kommen und wenn ihnen die Durchführung der Injektionen von den Eltern übertragen wird. Bei Kleinkindern werden die Injektionen meist durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass sich die Belastung der Eltern auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann. Eine möglichst hohe Therapieadhärenz ist bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel von entscheidender therapeutischer Bedeutung, um das verbleibende Wachstumspotenzial optimal auszunutzen. Neben Patientenschulungen und Versorgungsoptimierung können insbesondere eine Verringerung der Therapiebelastung durch langwirksame Präparate, die eine Reduktion des Dosierintervalls ermöglichen, und die patientenindividuelle Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats die Therapieadhärenz verbessern. Folglich besteht in der vorliegenden Indikation ein signifikanter therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen, die die Therapiebelastung reduzieren und das Potenzial haben langfristig ein hohes Maß an Therapietreue aufrechtzuerhalten.

Als ein langwirksames Präparat ermöglicht Somapacitan gegenüber einmal täglich verabreichtem Somatotropin den Patienten **bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit sechs von sieben Injektionstage pro Woche (d. h. etwa 85 % der Injektionstage pro Jahr) zu vermeiden** und adressiert damit direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation. Die EMA hat die Vorteile von Somapacitan gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt worden ist.

Gegenüber anderen langwirksamen Präparaten ist Somapacitan eine flexibel und einfach anzuwendende Therapiealternative mit sehr guter Verträglichkeit. Somapacitan löst nur selten Reaktionen an der Einstichstelle oder Immunreaktionen aus und führt zu keiner erhöhten Schmerzbelastung durch Injektionen.

Die positiven Eigenschaften von Somapacitan spiegeln sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wider.

Die Ergebnisse in der Kategorie **Morbidität** bestätigen, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan hinsichtlich der Förderung des Längenwachstums bei Kindern ab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut wirksam ist wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®. Aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormon-Ersatztherapie, die Funktion des fehlenden endogenen Hormons durch Substitution wiederherzustellen, bestehen zwischen Somapacitan und Norditropin® keine relevanten Unterschiede im molekularen Wirkmechanismus, die unterschiedliche Effekte auf das Längenwachstum erwarten lassen.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich zum einen, dass Somapacitan die Krankheitslast in allen Dimensionen in einem vergleichbaren Ausmaß zu Norditropin® reduziert. Zum anderen spiegelt sich die erhebliche Reduktion der Injektionsfrequenz und der Invasivität von Somapacitan insbesondere in einer statistisch signifikant geringeren Therapiebelastung der Patienten in fast allen Domänen des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens wider. Zum letzten Analysezeitpunkt der REAL 3 nach 156 Wochen wurde nach der Methodik der Nutzenbewertung (ermittelt über Hedges' g) ein klinisch relevanter Effekt in der Physischen Domäne beobachtet. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass Patienten unter Somapacitan eine geringere körperliche Belastung durch Injektionen, wie Schmerzen, Brennen und Blutergüsse, erfahren.

In der vorliegenden Therapiesituation ist auch die unter Somapacitan mit dem GHD-PTB-Fragebogen beobachtete geringere Belastung der Eltern von betroffenen Patienten von großer Bedeutung für die Therapietreue, da insbesondere bei jüngeren Kindern die Injektionen in der Regel von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten verabreicht werden.

Über drei Viertel der Therapiewechler in den Somapacitan-Studien gaben im GH-PPQ-Fragebogen an, dass sie die Behandlung mit Somapacitan, vor allem aufgrund der geringeren Anzahl der benötigten Injektionen, gegenüber dem einmal täglichen Wachstumshormon bevorzugen und die Behandlung mit Somapacitan eher einhalten würden. Diese „gefühlte“ bessere Therapietreue spiegelt sich in einem tendenziell höheren Anteil an Patienten mit einer Therapieadhärenz von $\geq 95\%$ (ermittelt mittels eines elektronischen Patiententagebuchs) unter Somapacitan wider.

In der Nutzenkategorie **Sicherheit** zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®. Anders als bei anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten besteht unter Somapacitan kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Rötungen oder Juckreiz.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen für Somapacitan Vorteile in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die beobachteten Vorteile umfassen insbesondere eine geringere Therapiebelastung gegenüber dem bisherigen Therapiestandard sowie weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Versorgung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, die das Potenzial haben, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei pädiatrischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern. Diese positiven Effekte werden in ihrer Gesamtheit als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eingestuft, die einem Zusatznutzen von geringem Ausmaß entspricht. Da die zur Bewertung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse aus einer Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 abgeleitet werden und subjektiv berichteten Endpunkten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit entstammen, wird für die Ableitung des Zusatznutzens folglich ein Hinweis als Aussagesicherheit festgelegt. Für Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wird daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Anwendungsgebiet B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)

Wie auch bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel, besteht der therapeutische Bedarf in der Behandlung von Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel primär in einer Reduktion der Therapiebelastung und der Herausforderung, den Behandlungserfolg über viele Jahre der Therapie aufrechtzuerhalten. Das einmal tägliche Wachstumshormon, welches den derzeitigen Therapiestandard zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen darstellt, gilt als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie. Jedoch summieren sich die notwendigen täglichen Injektionen im Rahmen einer Wachstumshormon-Ersatztherapie über Jahre zu einer erheblichen Therapiebelastung und führt oft zur Therapiemüdigkeit, einer geringen Therapietreue, was den langfristigen Behandlungserfolg negativ beeinflussen kann.

Somapacitan ist das einzige für Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel zugelassene Wachstumshormon-Präparat mit einer einmal wöchentlichen Dosierfrequenz. Gegenüber einmal täglich verabreichtem Somatropin ermöglicht Somapacitan den Patienten **bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit sechs von sieben Injektionstagen pro Woche (d. h. etwa 85 % Injektionstage pro Jahr) zu vermeiden**. Damit adressiert Somapacitan direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation und trägt maßgeblich zu dessen Deckung bei.

In den Nutzenkategorien **Morbidität** und **Sicherheit** zeigt sich eine mindestens gleich gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des Körperfetts in diversen Kompartimenten, ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil und eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit für Somapacitan und Norditropin® bei einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage.

Diese erhebliche Reduktion der Injektionsfrequenz spiegelt sich in der Studie REAL JP in einer konsistent höheren Zufriedenheit (gemessen mit dem TSQM-9) der Patienten mit der Somapacitan-Therapie gegenüber Norditropin® wider und entspricht einem patientenrelevanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der **Lebensqualität** im Sinne der AM-NutzenV. Aufgrund der geringen statistischen Power der Studie REAL JP ließ sich, trotz konsistenter numerischer Vorteile für Somapacitan in allen Domänen, nur in der Domäne „Convenience“ des TSQM-9 ein statistisch signifikanter Vorteil nachweisen. Allerdings ließ die Breite des Konfidenzintervalls des relativen Effektschätzers die Quantifizierung eines Zusatznutzens über inferenzstatistische Schwellenwerte nicht zu. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit der Somapacitan-Behandlung mindestens genauso zufrieden sind wie mit dem einmal täglichen Norditropin® und die Wirksamkeit von Somapacitan als mindestens gleichwertig beurteilen. Jedoch wird Somapacitan als wesentlich einfacher zu verabreichen und anwenderfreundlicher wahrgenommen als das einmal täglich anzuwendende Norditropin®. Die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan spiegelt sich auch in einer tendenziell höheren Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz in der Studie REAL JP sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, allerdings war der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm (97,8 %) höher als im Norditropin-Arm (81,3 %). Diese versorgungsrelevanten Vorteile gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon lassen langfristig positive Versorgungseffekte in der Therapie des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen erwarten. Die EMA hat die genannten Vorteile von Somapacitan als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt worden ist.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen Vorteile für Somapacitan in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse stammen aus patientenberichteten Endpunkten und weisen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf, so dass als Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt angenommen wird. Trotz deutlicher positiver Effekte ist die verfügbare Evidenz insbesondere aufgrund der geringen statistischen Power der Studie REAL JP limitiert und lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel nicht zu. Für Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel wird daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet. Obwohl eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Somapacitan auf der bestehenden Datengrundlage nicht möglich ist, trägt Somapacitan durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls entscheidend zur Reduktion der Therapielast einer Wachstumshormon-Ersatztherapie und damit in erheblichem Ausmaß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Indikationsgebiet bei. Der versorgungsrelevante Vorteil einer konsistent verbesserten Patientenzufriedenheit mit der Therapie lässt langfristig positive Versorgungseffekte in der Therapie von Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel erwarten.

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

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

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

Anwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)

Somapacitan wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels angewendet.

Ein Wachstumshormonmangel ist eine seltene chronische Erkrankung, die durch einen pathologisch niedrigen Serumspiegel an Wachstumshormon und konsekutiv auch dessen peripherem Zielhormon IGF-1 charakterisiert ist und durch angeborene oder erworbene Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse verursacht wird. Ein Wachstumshormonmangel bei Kindern ist in den meisten Fällen idiopathisch. IGF-1 stellt einen anerkannten Biomarker für die Aktivität des Wachstumshormons und zugleich einen negativen Regulator der Wachstumshormonsekretion in der Hypophyse durch negative Rückkopplung dar. Dieses System der Wechselwirkung von GH und IGF-1 wird als die sogenannte GH/IGF-1-Achse bezeichnet. Die GH/IGF-1-Achse nimmt bei Kindern und Jugendlichen eine Schlüsselfunktion in der Regulation des postnatalen Längenwachstums ein. An den Wachstumsfugen stimuliert IGF-1 die Proliferation von Chondrozyten in der Reserve- und Proliferationszone sowie das Wachstum der Chondrozyten in der hypertrophen Zone. Das klinische Bild eines unbehandelten Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen ist primär gekennzeichnet durch eine Wachstumsstörung mit verzögerter Wachstumsgeschwindigkeit, die zu einem progredienten Kleinwuchs führt und in einer verminderten adulten Körperhöhe unterhalb des elterlichen Zielgrößenbereichs resultiert. Der Kleinwuchs aufgrund eines un- bzw. untertherapierten Wachstumshormonmangels sowie die damit verbundenen psychosozialen Probleme belasten die betroffenen Patienten besonders stark. Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie wird bis zum Erreichen der adulten oder nahezu adulten Körpergröße durchgeführt. Wenn der Wachstumshormonmangel nach

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschluss des Längenwachstums weiterhin persistiert, soll die Substitutionstherapie fortgeführt werden, um die vollständige somatische Entwicklung des Körpers zu erreichen.

Die für das Anwendungsgebiet A relevante Zielpopulation umfasst damit Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels.

Anwendungsgebiet B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)

Somapacitan wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel angewendet.

Das klinische Bild eines unbehandelten Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen ist gekennzeichnet durch Veränderungen der Körperzusammensetzung und Dysregulation zahlreicher metabolischer Prozesse im Organismus. Aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen psychosozialen Probleme, des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie osteoporotischer Veränderungen und Knochenbrüche, handelt es sich um eine den Patienten stark belastende und teilweise lebensbedrohliche Erkrankung. Es handelt sich damit um eine Erkrankung, die einer Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon bedarf, um die Nachteile hinsichtlich der Körperzusammensetzung, körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie des kardiovaskulären Risikos auszugleichen.

Die für das Anwendungsgebiet B relevante Zielpopulation umfasst Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel.

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

Anwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)

Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern muss bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden. Die täglich notwendigen Injektionen können bei den betroffenen Schmerzen und Ängste verursachen, ihnen das Gefühl geben, anders zu sein, und deren tägliches Leben durch die Notwendigkeit regelmäßiger Injektionen zur festgelegten Tageszeit erheblich beeinträchtigen. Über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte der Therapie summiert sich die einmal tägliche Wachstumshormongabe zu einer enormen Belastung der Patienten und kann die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg stark beeinträchtigen. Bei Kleinkindern werden die Injektionen meist durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass sich die Belastung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Eltern sowohl indirekt auf die Lebensqualität der Kinder als auch direkt auf die Therapieadhärenz negativ auswirken kann. Da bereits das Auslassen von einer Dosis pro Woche bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel das Längenwachstum messbar beeinträchtigt, ist eine hohe Therapieadhärenz bei der Wachstumshormon-Substitution von entscheidender therapeutischer Bedeutung, um das verbleibende Wachstumspotenzial optimal auszunutzen.

Ein Ansatz zur Reduktion der Therapiebelastung besteht in der Entwicklung langwirksamer Wachstumshormonpräparate, die eine Reduktion des Dosierintervalls ermöglichen. Neben Somapacitan sind in der EU mit Lonapegsomatropin und Somatrogen zwei weitere einmal wöchentliche Präparate für die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels zugelassen. Allerdings besteht weiterhin Bedarf an langwirksamen Therapiealternativen, insbesondere da sich in Studien Hinweise ergeben haben, dass einige Patienten auf die Injektionen mit bisher zugelassenen einmal wöchentlichen Wachstumshormonpräparate empfindlich reagieren. Außerdem ist die Zulassung dieser Therapieoptionen allein auf die pädiatrische Patientengruppe mit Wachstumshormonmangel beschränkt, so dass die Behandlung von Patienten mit einem in das Erwachsenenalter persistierenden Wachstumshormonmangel eine Umstellung auf ein anderes Präparat zwingend erfordert.

Als eine einmal wöchentliche Therapiealternative für pädiatrische Patienten leistet Somapacitan einen wichtigen Beitrag zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs bei betroffenen Patienten:

- Gegenüber dem einmal täglich verabreichten Somatropin wird unter Somapacitan bei **vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (d. h. ca. 85 % der Injektionstage pro Jahr) eingespart** und damit die Therapiebelastung für die Patienten signifikant reduziert. Die Vorteile der einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan wurden durch die EMA als ein signifikanter Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt, mit Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug).
- Somapacitan löst nur **selten Reaktionen an der Einstichstelle oder Immunreaktionen** aus und stellt gegenüber anderen langwirksamen Präparaten eine Therapiealternative mit sehr guter Verträglichkeit dar, ähnlich der von einmal täglichen Wachstumshormonpräparat Norditropin®. Somapacitan führt aufgrund der Zusammensetzung und durch die Verwendung besonders kurzer und schmaler Injektionsnadeln zu **keiner erhöhten Schmerzbelastung durch Injektionen**. Die klinische Relevanz dieser Vorteile ist besonders groß für pädiatrische Patienten, die eine vulnerable Patientengruppe darstellen.
- Aufgrund der Zulassung von Somapacitan für pädiatrische und erwachsene Patienten mit einem Wachstumshormonmangel besteht für Patienten mit einem bis ins

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erwachsenenalter persistierenden Wachstumshormonmangel **keine Notwendigkeit einer Therapieumstellung** auf ein anderes Wachstumshormon-Präparat.

- Gegenüber anderen zugelassenen Präparaten bietet Somapacitan den Patienten eine wesentlich höhere **Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung**. Somapacitan liegt bereits gebrauchsfertig vor und muss nur einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden. Sollte es dennoch dazu kommen, dass eine Dosis ausgelassen wird, so bietet Somapacitan den Vorteil, innerhalb von drei Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin nachinjizieren zu können und dass es bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil bleibt. Durch den Springfeder-Injektionsmechanismus und den optionalen Nadelsichtschutz und Auto-Injektor PenMate® kann insbesondere bei Kindern mit Angst vor Nadeln die Injektion erleichtert werden.

In klinischen Studien REAL 3 und REAL 4 spiegelten sich diese Vorteile von Somapacitan in einer **signifikant geringeren Therapiebelastung** der pädiatrischen Patienten sowie ihrer Eltern bzw. Erziehungsberechtigten und einer tendenziell **verbesserten Therapieadhärenz** unter Somapacitan wider. Die überwiegende **Mehrheit der Betroffenen präferierte Somapacitan** gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon.

Damit hat Somapacitan das Potenzial, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern.

Anwendungsgebiet B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)

Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie stellt aufgrund der einmal täglich notwendigen Injektionen über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte eine enorme Therapiebelastung für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel dar. Viele Patienten empfinden die täglichen Injektionen als schmerzhaft und belastend. Die Therapieadhärenz und -persistenz bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sind suboptimal und sinken mit zunehmender Therapiedauer weiter ab. Gerade bei Erwachsenen mittleren Alters ist die Nicht-Adhärenz häufig Zeitmangel und abweichenden Prioritäten geschuldet. Eine schlechte Therapieadhärenz kann nicht nur den langfristigen Therapieerfolg erheblich beeinträchtigen, sondern verursacht auch zusätzliche Kosten im Gesundheitswesen.

Somapacitan ist das einzige langwirksame Wachstumshormon-Analogon, das zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel in Europa zugelassen ist und stellt einen Fortschritt gegenüber dem täglichen Somatotropin dar, insbesondere da erheblich weniger Injektionen erforderlich sind:

- Durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls gegenüber dem einmal täglich verabreichten Somatotropin wird unter Somapacitan bei **vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (d. h. ca. 85 % der Injektionstage**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pro Jahr) eingespart und damit die Therapiebelastung für die Patienten in einem erheblichen Maße reduziert.

- Somapacitan führt aufgrund seiner Zusammensetzung und durch die Verwendung besonders kurzer und schmaler Injektionsnadeln zu **keiner erhöhten Schmerzbelastung durch Injektionen**.
- Gegenüber anderen zugelassenen Präparaten bietet Somapacitan den Patienten eine wesentlich höhere **Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung**. Somapacitan muss nur einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden. Sollte es dennoch dazu kommen, dass eine Dosis ausgelassen wird, so bietet Somapacitan den Vorteil, innerhalb von drei Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin nachinjizieren zu können und dass es bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil bleibt.

In klinischen Studien zeigte Somapacitan bei vergleichbarer Wirksamkeit eine **signifikant verbesserte Anwendungsfreundlichkeit und konsistente Steigerungen der Therapieadhärenz** gegenüber dem einmal täglich verabreichten Wachstumshormon-Präparat Norditropin®. Die EMA hat diese Vorteile von Somapacitan als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht darin das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt worden ist.

Somapacitan kann die Akzeptanz, die Verträglichkeit und die Flexibilität der Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Patienten erhöhen und auf lange Sicht zu besseren Behandlungsergebnissen führen. Es ist zu erwarten, dass Therapieabbrecher und Patienten, die mit dem einmal täglichen Somatotropin eine schlechte Therapieadhärenz zeigen, von Somapacitan in besonderem Maße profitieren werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218)
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	2.882 (95 %-KI: 2.435 - 3.388)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	Gering	7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218)
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	Nicht quantifizierbar	2.882 (95 %-KI: 2.435 – 3.388)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	13.815,20 € - 57.181,05 €
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	3.868,45 €- 42.672,43 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	Nicht zutreffend ^b	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	entfällt
B	Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)	Nicht zutreffend ^b	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)

Folgende ausgewählte Abschnitte der Fachinformation von Somapacitan beschreiben Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Somapacitan:

Dosierung und Art der Anwendung (aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie mit Somapacitan sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel entsprechend qualifiziert und erfahren sind (z. B. Endokrinologen).

Dosierung

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung

Pädiatrische GHD-Population	Empfohlene Anfangsdosis
Therapienaive pädiatrische Patienten und pädiatrische Patienten, die von einem anderen Wachstumshormonpräparat wechseln	0,16 mg/kg/Woche

Dosistitration

Die Somapacitan-Dosis sollte für jeden Patienten individuell angepasst werden - basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen, Körpergewicht und des *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)-Spiegels im Serum.

Der durchschnittliche *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)-Spiegel (gemessen 4 Tage nach der Injektion) kann als Kontrollwert zur DosisEinstellung dienen. Dosisanpassungen sollten mit dem Ziel erfolgen, den durchschnittlichen IGF-1 *Standard Deviation Score* (SDS)-Spiegel in den Normbereich zu bringen, z. B. zwischen +2 und -2 (*bevorzugt nah an 0 SDS*).

Wenn der IGF-I (SDS) > 2 liegt, sollte er nach einer weiteren Somapacitan Anwendung erneut gemessen werden. Wenn der Wert > 2 bleibt, wird empfohlen, die Dosis um 0,04 mg/kg/Woche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu reduzieren. Bei einigen Patienten ist möglicherweise mehr als eine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten, die eine Dosisreduktion hatten, aber kein gutes Wachstum zeigen, kann die Dosis graduell, je nach Verträglichkeit, bis zu einer Maximaldosis von 0,16 mg/kg/Woche gesteigert werden. Dosissteigerungen sollten 0,02 mg/kg/Woche nicht überschreiten.

Bewertung der Behandlung

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Intervallen von ungefähr 6 bis 12 Monaten anhand von Wachstumsparametern, Labor (IGF-1, Hormone, Glukose und Lipid-Spiegel) und Pubertätsstadium erfolgen. Während der Pubertät sollten häufigere Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Patienten die endgültige oder nahezu endgültige Körperhöhe erreicht haben, d. h. wenn die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr und das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Wachstumsfugen entspricht, siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation. Nach dem Schluss der Epiphysenfugen sollte die Notwendigkeit der Wachstumshormonbehandlung der Patienten erneut bewertet werden.

Wenn der Wachstumshormonmangel nach Beendigung des Längenwachstums fortbesteht, sollte die Wachstumshormonbehandlung fortgeführt werden, um eine vollständige körperliche Entwicklung einschließlich fettfreier Körpermasse und Knochenmineralisierung zu erreichen (zur empfohlenen Dosierung siehe Substitution bei Erwachsenen in Tabelle 1).

Wechsel von anderen Wachstumshormonpräparaten

Patienten, die von einem anderen wöchentlich verwendeten Wachstumshormonpräparat zu Somapacitan wechseln, sollten den bisherigen Tag zur Injektion beibehalten.

Patienten, die von einem täglich verwendeten Wachstumshormonpräparat zum einmal wöchentlich verwendeten Somapacitan wechseln, sollten den bevorzugten Wochentag für die wöchentliche Dosis auswählen und die letzte Dosis des täglich zu verwendenden Wachstumshormonpräparats am Tag vorher injizieren (oder mindestens 8 Stunden vorher), bevor sie die erste Dosis des wöchentlich verwendeten Somapacitans injizieren. Die Patienten sollten sich an die Dosierungsempfehlung aus Tabelle 1 halten.

Orale Östrogen therapie

Frauen, die eine orale Östrogen therapie anwenden, haben verringerte IGF-1-Spiegel und benötigen möglicherweise eine Dosisanpassung der Wachstumshormonmenge, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei pädiatrischen Patienten mit GHD wurden Dosierungen über 0,16 mg/kg/Woche nicht untersucht und werden nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Ausgelassene Dosis***

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, wird geraten, sich wöchentlich anzuwendendes Somapacitan so bald wie möglich, innerhalb von 3 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin zu injizieren, und anschließend zu ihrem gewohnten, einmal wöchentlichen Dosierungsschema zurückzukehren. Wenn mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis am regulären, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. Wurden zwei oder mehr Dosen versäumt, sollte die Dosierung am regulären, turnusgemäßen Tag wieder aufgenommen werden.

Umstellung des Verabreichungstages

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 4 Tage beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die einmal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

Falls es gelegentlich nicht möglich ist, die Injektion am festgelegten Tag zu verabreichen, kann die wöchentliche Somapacitan Gabe bis zu 2 Tage vorher oder 3 Tage später erfolgen, wenn zwischen den beiden Dosen mindestens 4 Tage (96 Stunden) liegen. Danach kann die wöchentliche Gabe wieder auf den ursprünglich festgelegten Tag verlegt werden.

Spezielle Populationen***Kinder und Jugendliche***

Für Kinder mit Wachstumshormonmangel, die jünger als 3 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten zu klinischen Wirkungen von Somapacitan vor. Die im Moment zur Verfügung stehenden Daten finden sich in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation; es kann allerdings keine Dosierungsempfehlung erfolgen.

Geschlecht

Männer zeigen mit der Zeit eine zunehmende IGF-1-Sensitivität. Dies bedeutet, dass ein Risiko besteht, dass Männer eine zu hohe Dosis erhalten. Frauen benötigen, insbesondere bei Einnahme von oralem Östrogen, möglicherweise höhere Dosierungen und eine längere Titrationsphase als Männer, siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation. Bei Frauen, die orale Östrogene einnehmen, sollte erwogen werden, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermal, vaginal), siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung geringere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung höhere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Somapacitan ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Art der Anwendung

Somapacitan wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht.

Somapacitan wird subkutan in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden.

Die Injektionsstelle sollte jede Woche gewechselt werden, um eine lokale Lipoatrophie zu vermeiden.

Sogroya® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Sogroya® 5 mg/1,5 ml (3,3 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,025 mg (0,0075 ml) bis 2 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,025 mg ab.

Sogroya® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Sogroya® 10 mg/1,5 ml (6,7 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,05 mg (0,0075 ml) bis 4 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,05 mg ab.

Sogroya® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Sogroya® 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,10 mg (0,01 ml) bis 8 mg (0,8 ml) in Schritten von 0,10 mg ab.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Somapacitan darf nicht angewendet werden, wenn Hinweise auf Tumoraktivität bestehen. Intrakranielle Tumore müssen inaktiv und die Antitumor-Therapie muss vor dem Beginn der Somapacitan-Therapie abgeschlossen sein. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Somapacitan darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, Operationen der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden, dürfen nicht mit Somapacitan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich Patienten unter einer Substitutionstherapie).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Beginn einer Wachstumshormontherapie kann zu einer Hemmung der 11 β HSD-1 und verringerten Cortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter, zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, der eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Wachstumshormontherapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein. Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus sollten auf verringerte Cortisol-Serumspiegel und/oder die Notwendigkeit einer Glucocorticoid-Dosissteigerung überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Störung des Glukosestoffwechsels

Eine Behandlung mit Wachstumshormon kann die Insulinempfindlichkeit herabsetzen, insbesondere bei höheren Dosen bei entsprechend anfälligen Patienten und deshalb kann sie bei Patienten mit unzureichender insulinsekretorischer Kapazität zu Hyperglykämie führen. Infolgedessen können unter der Behandlung mit dem Wachstumshormon eine zuvor nicht diagnostizierte eingeschränkte Glukosetoleranz und ein manifester Diabetes mellitus aufgedeckt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte deshalb bei allen Patienten unter Wachstumshormontherapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus, wie Übergewicht oder einer familiären Disposition. Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder eingeschränkter Glukosetoleranz sollten während der Wachstumshormontherapie engmaschig überwacht werden. Die Dosierung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln muss bei diesen Patienten gegebenenfalls angepasst werden, wenn eine Wachstumshormontherapie eingeleitet wird.

Neoplasmen

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neue primäre Krebserkrankungen bei Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten in vollständiger Remission von malignen Erkrankungen oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, wurde die Wachstumshormontherapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht.

Patienten, die eine vollständige Remission nach einer malignen Erkrankung erreicht haben oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, sollten nach Beginn einer Wachstumshormontherapie engmaschig auf ein Rezidiv hin überwacht werden. Falls es zur Entwicklung oder zum Wiederauftreten eines malignen oder benignen Tumors kommt, muss die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden.

Bei Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde insgesamt ein leichter Anstieg von sekundären Neoplasmen beobachtet, wobei die häufigsten intrakranielle Tumore waren. Der dominante Risikofaktor für sekundäre Neoplasmen scheint eine vorausgegangene Strahlenexposition zu sein.

Benigne intrakranielle Hypertension

Bei schweren und wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems empfohlen. Wird ein Papillenödem bestätigt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Wachstumshormontherapie abgebrochen werden. Derzeit gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisierter intrakranieller Hypertension. Bei Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension erfolgen.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 zu T3 und kann dadurch eine beginnende Hypothyreose aufdecken. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Wachstumshormonbehandlung interferiert, sollte bei den Patienten die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden, siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation.

Anwendung unter oraler Östrogen­therapie

Orales Östrogen beeinflusst die IGF-1-Antwort auf Wachstumshormon einschließlich Somapacitan.

Frauen, die eine Form von oralem Östrogen einnehmen (Hormontherapie oder Empfängnisverhütung), sollten in Erwägung ziehen, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermale, vaginale Hormonprodukte) oder eine andere Form der Empfängnisverhütung zu verwenden. Wenn eine Frau, die orale Östrogene einnimmt, eine Somapacitan-Therapie beginnt, können höhere Anfangsdosen und eine längere Titrationsphase erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Frauen, die mit Somapacitan behandelt werden und eine orale Therapie mit Östrogenen beginnen, kann eine Dosissteigerung von Somapacitan erforderlich sein, um die IGF-1-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Serumspiegel im normalen, altersgerechten Bereich zu erhalten. Wenn eine Frau unter der Therapie mit Somapacitan dagegen die orale Östrogentherapie beendet, muss die Dosis von Somapacitan möglicherweise reduziert werden, um eine Überdosierung von Somapacitan und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Wird Somapacitan über einen längeren Zeitraum hinweg an der gleichen Stelle verabreicht, können lokale Veränderungen des Unterhautgewebes, wie Lipohypertrophie, Lipoatrophie oder eine erworbene Lipodystrophie auftreten. Um das Risiko zu minimieren, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation.

Antikörper

Wenige Kinder mit Wachstumshormonmangel wurden positiv auf Somapacitan-bindende Antikörper getestet. Keiner dieser Antikörper war neutralisierend, und es wurde kein Einfluss auf die klinische Wirksamkeit beobachtet. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sollte auf das Vorhandensein von Anti-Somapacitan-Antikörpern getestet werden.

Akute, schwerwiegende Erkrankung

Die Wirkung des Wachstumshormons auf die Genesung wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit 522 schwerwiegend erkrankten erwachsenen Patienten mit Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff am offenen Herzen oder im Abdominalbereich, nach Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war bei Patienten, die mit einer Dosierung von 5,3 mg bzw. 8 mg Wachstumshormon täglich behandelt wurden, höher, als bei Patienten, die Placebo erhielten (42 % vs. 19 %). Basierend auf dieser Information sollten solche Patienten nicht mit Somapacitan behandelt werden. Da keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Wachstumshormonsubstitution bei akut schwerwiegend erkrankten Patienten vorliegen, sollte der Nutzen einer Weiterbehandlung unter diesen Umständen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Pankreatitis

Es wurden einige wenige Fälle von Pankreatitis während der Anwendung von anderen Wachstumshormonpräparaten berichtet. Daher sollte diese Möglichkeit bei Patienten, die mit Somapacitan behandelt werden und unerklärliche Bauchschmerzen entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation)***Von Cytochrom P450 verstoffwechselte Arzneimittel***

Daten aus einer Interaktionsstudie an Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel deuten darauf hin, dass die Gabe von Wachstumshormon die Ausscheidung von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Insbesondere kann die Ausscheidung von Substanzen, die durch Cytochrom P450 verstoffwechselt werden (z. B. Sexualsteroid, Corticosteroid, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Glucocorticoide

Wachstumshormon verringert die Umwandlung von Cortison in Cortisol und kann einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glucocorticoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Orale Östrogene

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis von Somapacitan erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation.

Blutzuckersenkende Arzneimittel

Eine blutzuckersenkende Behandlung einschließlich Insulin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Somapacitan eine Dosisanpassung erforderlich machen, da Somapacitan die Insulinempfindlichkeit herabsetzen kann, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.

Sonstige

Die Stoffwechselwirkungen von Somapacitan können auch durch begleitende Therapien mit anderen Hormonen, z. B. Testosteron oder Schilddrüsenhormone, beeinflusst werden, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (aus Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei schwangeren Frauen vor.

Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Die Anwendung von Sogroya[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Somapacitan / seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierstudien weisen auf einen Übergang von Somapacitan in die Muttermilch hin, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sogroya[®] verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sogroya[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Somapacitan und seinen potenziellen Auswirkungen auf die Fertilität vor.

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (aus Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Sogroya[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (aus Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Somapacitan.

Basierend auf Erfahrungen mit der Behandlung mit täglich anzuwendendem Wachstumshormon kann eine kurzzeitige Überdosierung mit initial zu niedrigen und im Verlauf hohen Blutzuckerspiegeln vorkommen. Diese erniedrigten Blutzuckerspiegel wurden biochemisch nachgewiesen, aber ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie.

Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen führen, die mit den bekannten Anzeichen eines Überschusses an menschlichem Wachstumshormon übereinstimmen.

Pharmakodynamische Eigenschaften (aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation)***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit******REAL 4 (Phase 3)***

Die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten (96,9 %) der klinischen Studie erreichte nach 52 Behandlungswochen mit einmal wöchentlichem Somapacitan durchschnittliche IGF-1 SDS-Spiegel im Normbereich (-2 bis +2) (Tabelle 6 der Fachinformation). Eine geringe Anzahl Patienten hatte einen durchschnittlichen IGF-1 SDS über +2 (2,3 %), kein Patient hatte einen durchschnittlichen IGF-1 SDS über +3.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 6: Durchschnittliche IGF-I SDS Werte bei pädiatrischen Patienten mit GHD nach 52 Behandlungswochen und einmal wöchentlicher Somapacitan Gabe

IGF-1 SDS-Kategorie	Durchschnitt nach Woche 52 (N=132)
<-2	0,8 %
-2 bis 0	21,2 %
0 bis +2	75,8 %
+2 bis +3	2,3 %
> +3	0

Klinische Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Somapacitan war vergleichbar mit dem gut bekannten Sicherheitsprofil von Somatropin. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte entdeckt, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (ADA) werden selten bei pädiatrischen Patienten (16/132) gefunden. Keiner dieser Antikörper war neutralisierend. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ADA die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sogroya eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Wachstumshormonstörung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Inkompatibilitäten (aus Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (aus Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

2 Jahre.

Nach Anbruch

6 Wochen. Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Sogroya® ist im Karton und mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um es vor Licht zu schützen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Vor und nach Anbruch*

Falls eine Kühlung nicht möglich ist (z.B. während einer Reise), darf Sogroya[®] vorübergehend über einen Zeitraum von bis zu insgesamt 72 Stunden (3 Tage) bei einer Temperatur bis zu 30°C aufbewahrt werden. Sogroya[®] muss nach Aufbewahrung bei dieser Temperatur wieder in den Kühlschrank gelegt werden. Falls das Produkt außerhalb des Kühlschranks gelagert und dann wieder in den Kühlschrank gelegt wird, sollte die Gesamtdauer der Lagerung außerhalb des Kühlschranks 3 Tage nicht überschreiten, dies sollte sorgfältig überwacht werden. Der Sogroya[®]-Pen sollte entsorgt werden, wenn er länger als 72 Stunden (3 Tage) bei bis zu 30°C oder für eine beliebige Zeitspanne bei über 30°C aufbewahrt wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (aus Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Sogroya[®] ist im Umkarton und mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (aus Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Der Pen darf nur für eine Person verwendet werden.

Sogroya[®] darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikel ist.

Einmal gefrorenes Sogroya[®] darf nicht mehr verwendet werden.

Die Patrone darf nicht aus dem Fertigpen genommen und wiederaufgefüllt werden.

Vor der Anwendung ist immer eine Nadel aufzusetzen. Die Nadeln dürfen nicht mehrfach verwendet werden. Die Nadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen ohne aufgeschraubte Nadel aufbewahrt werden. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

Falls eine Nadel verstopft ist, müssen Patienten den Anweisungen der Bedienungsanleitung folgen, die der Gebrauchsinformation beigelegt ist.

Nadeln sind nicht enthalten. Der Sogroya[®]-Fertigpen ist für die Anwendung mit Einwegnadeln mit einer Länge zwischen 4 mm und 8 mm und einem Außendurchmesser zwischen 30G und 32G vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD)

Folgende ausgewählte Abschnitte der Fachinformation von Somapacitan beschreiben Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Somapacitan:

Dosierung und Art der Anwendung (aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie mit Somapacitan sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel entsprechend qualifiziert und erfahren sind (z. B. Endokrinologen).

Dosierung

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung

AGHD-Population	Empfohlene Anfangsdosis
Therapienaive Patienten	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	1,5 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	2 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1 mg/Woche
Patienten, die von einem täglichen wachstumshormonhaltigen Arzneimittel umgestellt werden	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	2 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	4 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1,5 mg/Woche

Dosistitration

Die Somapacitan-Dosis muss für jeden Patienten individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, die Dosis allmählich, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, in Abständen von 2-4 Wochen schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg zu erhöhen bis zu einer Dosis von 8 mg Somapacitan pro Woche.

Der *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)-Spiegel im Serum (Bestimmung 3-4 Tage nach der Dosis) kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für den IGF-1 *Standard Deviation Score* (SDS) sollte der obere Normbereich angestrebt werden und 2 SDS nicht überschreiten. IGF-1 SDS-Spiegel im Zielbereich werden in der Regel innerhalb von 8 Wochen Dosistitration erreicht. Bei einigen erwachsenen GHD-Patienten kann eine längere Dosistitration erforderlich sein (siehe unten und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bewertung der Behandlung

Bei Verwendung des IGF-1 SDS als Biomarker für die Dosistitration wird angestrebt, IGF-1 SDS-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 und +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Wenn dieser Zielbereich nicht innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden kann oder der Patient nicht das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Während der Somapacitan-Erhaltungstherapie sollte eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in etwa 6- bis 12-monatigen Abständen in Betracht gezogen werden, welche durch Auswertung der Biochemie (IGF-1-, Glukose- und Lipidspiegel), der Körperzusammensetzung und des Body-Mass-Index erfolgen kann.

Wechsel von anderen Wachstumshormonpräparaten

Patienten, die von einem anderen wöchentlich verwendeten Wachstumshormonpräparat zu Somapacitan wechseln, sollten den bisherigen Tag zur Injektion beibehalten.

Patienten, die von einem täglich verwendeten Wachstumshormonpräparat zum einmal wöchentlich verwendeten Somapacitan wechseln, sollten den bevorzugten Wochentag für die wöchentliche Dosis auswählen und die letzte Dosis des täglich zu verwendenden Wachstumshormonpräparats am Tag vorher injizieren (oder mindestens 8 Stunden vorher), bevor sie die erste Dosis des wöchentlich verwendeten Somapacitans injizieren. Die Patienten sollten sich an die Dosierungsempfehlung aus Tabelle 1 halten.

Orale Östrogen therapie

Frauen, die eine orale Östrogen therapie anwenden, haben verringerte IGF-1-Spiegel und benötigen möglicherweise eine Dosisanpassung der Wachstumshormonmenge, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ausgelassene Dosis

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, wird geraten, sich wöchentlich anzuwendendes Somapacitan so bald wie möglich, innerhalb von 3 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin zu injizieren, und anschließend zu ihrem gewohnten, einmal wöchentlichen Dosierungsschema zurückzukehren. Wenn mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis am regulären, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. Wurden zwei oder mehr Dosen versäumt, sollte die Dosierung am regulären, turnusgemäßen Tag wieder aufgenommen werden.

Umstellung des Verabreichungstages

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 4 Tage beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die einmal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

Falls es gelegentlich nicht möglich ist, die Injektion am festgelegten Tag zu verabreichen, kann die wöchentliche Somapacitan Gabe bis zu 2 Tage vorher oder 3 Tage später erfolgen, wenn zwischen den beiden Dosen mindestens 4 Tage (96 Stunden) liegen. Danach kann die wöchentliche Gabe wieder auf den ursprünglich festgelegten Tag verlegt werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (ab 60 Jahre)

Im Allgemeinen kann bei älteren Patienten eine niedrigere Dosierung von Somapacitan erforderlich sein. Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für weitere Informationen.

Geschlecht

Männer zeigen mit der Zeit eine zunehmende IGF-1-Sensitivität. Dies bedeutet, dass ein Risiko besteht, dass Männer eine zu hohe Dosis erhalten. Frauen benötigen, insbesondere bei Einnahme von oralem Östrogen, möglicherweise höhere Dosierungen und eine längere Titrationsphase als Männer, siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation. Bei Frauen, die orale Östrogene einnehmen, sollte erwogen werden, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermal, vaginal), siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung geringere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung höhere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Somapacitan ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Art der Anwendung

Somapacitan wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht.

Somapacitan wird subkutan in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden.

Die Injektionsstelle sollte jede Woche gewechselt werden, um eine lokale Lipoatrophie zu vermeiden.

Sogroya® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Sogroya® 5 mg/1,5 ml (3,3 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,025 mg (0,0075 ml) bis 2 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,025 mg ab.

Sogroya® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Sogroya® 10 mg/1,5 ml (6,7 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,05 mg (0,0075 ml) bis 4 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,05 mg ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Sogroya® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen***

Der Sogroya® 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,10 mg (0,01 ml) bis 8 mg (0,8 ml) in Schritten von 0,10 mg ab.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Somapacitan darf nicht angewendet werden, wenn Hinweise auf Tumoraktivität bestehen. Intrakranielle Tumore müssen inaktiv und die Antitumor-Therapie muss vor dem Beginn der Somapacitan-Therapie abgeschlossen sein. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, Operationen der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden, dürfen nicht mit Somapacitan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich Patienten unter einer Substitutionstherapie).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Beginn einer Wachstumshormontherapie kann zu einer Hemmung der 11 β HSD-1 und verringerten Cortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter, zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, der eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Wachstumshormontherapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein. Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus sollten auf verringerte Cortisol-Serumspiegel und/oder die Notwendigkeit einer Glucocorticoid-Dosissteigerung überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Störung des Glukosestoffwechsels

Eine Behandlung mit Wachstumshormon kann die Insulinempfindlichkeit herabsetzen, insbesondere bei höheren Dosen bei entsprechend anfälligen Patienten und deshalb kann sie bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit unzureichender insulinsekretorischer Kapazität zu Hyperglykämie führen. Infolgedessen können unter der Behandlung mit dem Wachstumshormon eine zuvor nicht diagnostizierte eingeschränkte Glukosetoleranz und ein manifester Diabetes mellitus aufgedeckt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte deshalb bei allen Patienten unter Wachstumshormontherapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus, wie Übergewicht oder einer familiären Disposition. Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder eingeschränkter Glukosetoleranz sollten während der Wachstumshormontherapie engmaschig überwacht werden. Die Dosierung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln muss bei diesen Patienten gegebenenfalls angepasst werden, wenn eine Wachstumshormontherapie eingeleitet wird.

Neoplasmen

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neue primäre Krebserkrankungen bei Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden.

Bei Patienten in vollständiger Remission von malignen Erkrankungen oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, wurde die Wachstumshormontherapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht.

Patienten, die eine vollständige Remission nach einer malignen Erkrankung erreicht haben oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, sollten nach Beginn einer Wachstumshormontherapie engmaschig auf ein Rezidiv hin überwacht werden. Falls es zur Entwicklung oder zum Wiederauftreten eines malignen oder benignen Tumors kommt, muss die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden.

Bei Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde insgesamt ein leichter Anstieg von sekundären Neoplasmen beobachtet, wobei die häufigsten intrakranielle Tumore waren. Der dominante Risikofaktor für sekundäre Neoplasmen scheint eine vorausgegangene Strahlenexposition zu sein.

Benigne intrakranielle Hypertension

Bei schweren und wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems empfohlen. Wird ein Papillenödem bestätigt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Wachstumshormontherapie abgebrochen werden. Derzeit gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisierter intrakranieller Hypertension. Bei Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension erfolgen.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 zu T3 und kann dadurch eine beginnende Hypothyreose aufdecken. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Wachstumshormonbehandlung interferiert, sollte bei den Patienten die Schilddrüsenfunktion

regelmäßig überprüft und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden, siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation.

Anwendung unter oraler Östrogentherapie

Orales Östrogen beeinflusst die IGF-1-Antwort auf Wachstumshormon einschließlich Somapacitan.

Frauen, die eine Form von oralem Östrogen einnehmen (Hormontherapie oder Empfängnisverhütung), sollten in Erwägung ziehen, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermale, vaginale Hormonprodukte) oder eine andere Form der Empfängnisverhütung zu verwenden. Wenn eine Frau, die orale Östrogene einnimmt, eine Somapacitan-Therapie beginnt, können höhere Anfangsdosen und eine längere Titrationsphase erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Frauen, die mit Somapacitan behandelt werden und eine orale Therapie mit Östrogenen beginnen, kann eine Dosissteigerung von Somapacitan erforderlich sein, um die IGF-1-Serumspiegel im normalen, altersgerechten Bereich zu erhalten. Wenn eine Frau unter der Therapie mit Somapacitan dagegen die orale Östrogentherapie beendet, muss die Dosis von Somapacitan möglicherweise reduziert werden, um eine Überdosierung von Somapacitan und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Wird Somapacitan über einen längeren Zeitraum hinweg an der gleichen Stelle verabreicht, können lokale Veränderungen des Unterhautgewebes, wie Lipohypertrophie, Lipoatrophie oder eine erworbene Lipodystrophie auftreten. Um das Risiko zu minimieren, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation.

Antikörper

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel wurden keine Antikörper beobachtet. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sollte auf das Vorhandensein von Anti-Somapacitan-Antikörpern getestet werden.

Akute, schwerwiegende Erkrankung

Die Wirkung des Wachstumshormons auf die Genesung wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit 522 schwerwiegend erkrankten erwachsenen Patienten mit Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff am offenen Herzen oder im Abdominalbereich, nach Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war bei Patienten, die mit einer Dosierung von 5,3 mg bzw. 8 mg Wachstumshormon täglich behandelt wurden, höher, als bei Patienten, die Placebo erhielten (42 % vs. 19 %). Basierend auf dieser Information sollten solche Patienten nicht mit Somapacitan behandelt werden. Da keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Wachstumshormonsubstitution bei akut schwerwiegend erkrankten Patienten vorliegen, sollte der Nutzen einer Weiterbehandlung unter diesen Umständen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Erkrankung und muss dementsprechend behandelt werden. Allerdings sind die Erfahrungen bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, und bei Patienten, die seit mehr als fünf Jahren wegen Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen behandelt werden, noch begrenzt.

Pankreatitis

Es wurden einige wenige Fälle von Pankreatitis während der Anwendung von anderen Wachstumshormonpräparaten berichtet. Daher sollte diese Möglichkeit bei Patienten, die mit Somapacitan behandelt werden und unerklärliche Bauchschmerzen entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation)***Von Cytochrom P450 verstoffwechselte Arzneimittel***

Daten aus einer Interaktionsstudie an Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel deuten darauf hin, dass die Gabe von Wachstumshormon die Ausscheidung von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Insbesondere kann die Ausscheidung von Substanzen, die durch Cytochrom P450 verstoffwechselt werden (z. B. Sexualsteroid, Corticosteroid, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Glucocorticoide

Wachstumshormon verringert die Umwandlung von Cortison in Cortisol und kann einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glucocorticoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Orale Östrogene

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis von Somapacitan erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation.

Blutzuckersenkende Arzneimittel

Eine blutzuckersenkende Behandlung einschließlich Insulin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Somapacitan eine Dosisanpassung erforderlich machen, da Somapacitan die Insulinempfindlichkeit herabsetzen kann, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.

Sonstige

Die Stoffwechselwirkungen von Somapacitan können auch durch begleitende Therapien mit anderen Hormonen, z. B. Testosteron oder Schilddrüsenhormone, beeinflusst werden, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (aus Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei schwangeren Frauen vor.

Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Die Anwendung von Sogroya[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Somapacitan / seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierstudien weisen auf einen Übergang von Somapacitan in die Muttermilch hin, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sogroya[®] verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sogroya[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Somapacitan und seinen potenziellen Auswirkungen auf die Fertilität vor.

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (aus Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Sogroya[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (aus Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Somapacitan.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Basierend auf Erfahrungen mit der Behandlung mit täglich anzuwendendem Wachstumshormon kann eine kurzzeitige Überdosierung mit initial zu niedrigen und im Verlauf hohen Blutzuckerspiegeln vorkommen. Diese erniedrigten Blutzuckerspiegel wurden biochemisch nachgewiesen, aber ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie.

Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen führen, die mit den bekannten Anzeichen eines Überschusses an menschlichem Wachstumshormon übereinstimmen.

Pharmakodynamische Eigenschaften (aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation)***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit****Beobachtete und simulierte IGF-I-SDS-Spiegel in der klinischen Studie*

In der Hauptphase der klinischen Studie wurden bei insgesamt 53 % der mit Somapacitan behandelten erwachsenen GHD-Studienpatienten nach einer 8-wöchigen Dosistitutionsphase IGF-1 SDS-Werte von 0 und darüber erreicht. Dieser Anteil war jedoch in bestimmten Subgruppen, wie Frauen, die orale Östrogene einnehmen (32 %), und Patienten mit Beginn der Erkrankung im Kindesalter (39 %) niedriger (Tabelle 9 der Fachinformation). Post-hoc-Simulationsanalysen deuteten darauf hin, dass der Anteil der erwachsenen GHD-Patienten, die IGF-1 SDS-Werte über 0 erreichen, erwartungsgemäß höher wäre, wenn eine Somapacitan-Dosistitration über 8 Wochen hinaus erlaubt wäre. In dieser Simulationsanalyse wurde angenommen, dass die Somapacitan-Dosistitration bei allen Patienten gut verträglich ist, bis der IGF-1 SDS-Zielbereich oder eine Somapacitan-Dosis von 8 mg pro Woche erreicht wird.

Tabelle 9: Anteil der mit Somapacitan behandelten erwachsenen GHD-Patienten mit IGF-1 SDS-Werten über 0

Subgruppen	Männer	Frauen, die kein orales Östrogen einnehmen	Frauen, die orales Östrogen einnehmen	Erwachsene mit GHD, im Kindesalter begonnen	Erwachsene mit GHD, im Erwachsenenalter begonnen	Alle
Beobachtet ^a	71 %	46 %	32 %	39%	60 %	53 %
Post-hoc Simulationen	100 %	96 %	70 %	84 %	92 %	90 %

^a Die Studie war darauf ausgelegt, auf einen IGF-I-SDS-Spiegel über -0,5 zu titrieren

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient und zwischen Männern und Frauen unterschiedlich. Die in den klinischen Phase-3-Studien beobachtete durchschnittliche Somapacitan-Erhaltungsdosis lag bei 2,4 mg/Woche.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Klinische Sicherheit*

Das Sicherheitsprofil von Somapacitan war vergleichbar mit dem gut bekannten Sicherheitsprofil von Somatropin. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte entdeckt, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Immunogenität

Bei Erwachsenen wurden keine Anti-Drug-Antikörper gefunden.

Inkompatibilitäten (aus Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (aus Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

2 Jahre.

Nach Anbruch

6 Wochen. Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Sogroya[®] ist im Karton und mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um es vor Licht zu schützen.

Vor und nach Anbruch

Falls eine Kühlung nicht möglich ist (z.B. während einer Reise), darf Sogroya[®] vorübergehend über einen Zeitraum von bis zu insgesamt 72 Stunden (3 Tage) bei einer Temperatur bis zu 30°C aufbewahrt werden. Sogroya[®] muss nach Aufbewahrung bei dieser Temperatur wieder in den Kühlschrank gelegt werden. Falls das Produkt außerhalb des Kühlschranks gelagert und dann wieder in den Kühlschrank gelegt wird, sollte die Gesamtdauer der Lagerung außerhalb des Kühlschranks 3 Tage nicht überschreiten, dies sollte sorgfältig überwacht werden. Der Sogroya[®]-Pen sollte entsorgt werden, wenn er länger als 72 Stunden (3 Tage) bei bis zu 30°C oder für eine beliebige Zeitspanne bei über 30°C aufbewahrt wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (aus Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Sogroya[®] ist im Umkarton und mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (aus Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Der Pen darf nur für eine Person verwendet werden.

Sogroya[®] darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikeln ist.

Einmal gefrorenes Sogroya[®] darf nicht mehr verwendet werden.

Die Patrone darf nicht aus dem Fertigpen genommen und wiederaufgefüllt werden.

Vor der Anwendung ist immer eine Nadel aufzusetzen. Die Nadeln dürfen nicht mehrfach verwendet werden. Die Nadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen ohne aufgeschraubte Nadel aufbewahrt werden. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

Falls eine Nadel verstopft ist, müssen Patienten den Anweisungen der Bedienungsanleitung folgen, die der Gebrauchsinformation beigelegt ist.

Nadeln sind nicht enthalten. Der Sogroya[®]-Fertigpen ist für die Anwendung mit Einwegnadeln mit einer Länge zwischen 4 mm und 8 mm und einem Außendurchmesser zwischen 30G und 32G vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.