

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somapacitan (Sogroya[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Molekülstruktur von Somapacitan.	10
Abbildung 2-2: Modell-abgeleitete IGF-1-Profile während des <i>Steady State</i> von Somapacitan und Somatotropin bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel.	11
Abbildung 2-3: Der Sogroya [®] -Fertigpen der Wirkstärke 10 mg/1,5 ml zur Anwendung von Somapacitan.	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i>)
ApoB	Apolipoprotein B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European public assessment report</i>
GH	Wachstumshormon (engl. <i>growth hormone</i>)
GHD	Wachstumshormonmangel (engl.: <i>growth hormone deficiency</i>)
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
SDS	Standardabweichungs-Score (engl.: <i>standard deviation score</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Somapacitan
Handelsname:	Sogroya®
ATC-Code:	H01AC07

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18817411	EU/1/20/1501/003	1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somapacitan	1 Fertigpen (5 mg/1,5 ml)
18817428	EU/1/20/1501/004	1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somapacitan	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 5 mg/1,5 ml)
18817440	EU/1/20/1501/001	1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somapacitan	1 Fertigpen (10 mg/1,5 ml)
18817457	EU/1/20/1501/002	1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somapacitan	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 10 mg/1,5 ml)
18817486	EU/1/20/1501/005	1 ml Lösung enthält 10 mg Somapacitan	1 Fertigpen (15 mg/1,5 ml)
18817500	EU/1/20/1501/006	1 ml Lösung enthält 10 mg Somapacitan	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 15 mg/1,5 ml)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

Wirkmechanismus von Somapacitan

Somapacitan ist ein langwirksames rekombinantes Analogon des humanen Wachstumshormons und ist indiziert zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (*growth hormone*, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (*pediatric growth hormone deficiency*, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (*adult growth hormone deficiency*, AGHD) [1].

Wachstumshormon bzw. Wachstumshormon-Analoga und die GH/IGF-1-Achse

Die pharmakologischen Effekte von Somapacitan entsprechen denen des endogenen humanen Wachstumshormons [2]. Hierzu gehören insbesondere die Stimulation des postnatalen Körperwachstums, die Regulation des Körperfett- bzw. fettfreien Körperanteils und anabole Wirkungen auf den Lipid-, Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel [2]. Wachstumshormon wird aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert und entfaltet seine Wirkung einerseits durch die direkte Bindung an den Wachstumshormonrezeptor und andererseits indirekt über die endokrine, parakrine und autokrine Aktivität des peripheren Zielhormons *insulin-like growth*

factor-1 (IGF-1), dessen Expression es vorwiegend in der Leber, aber auch in den jeweiligen Zielgeweben, stimuliert [1, 3]. IGF-1 stellt einen anerkannten Biomarker für die Aktivität des Wachstumshormons und zugleich einen negativen Regulator der Wachstumshormonsekretion in der Hypophyse durch Rückkopplung dar [3, 4]. Dieses System der Wechselwirkung von GH und IGF-1 wird als die sogenannte GH/IGF-1-Achse bezeichnet.

Somapacitan verteilt sich in der hypertrophen Zone und der primären Spongiosa in der Epiphyse der proximalen Tibia von Wachstumshormon-defizienten, hypophysectomierten Ratten. Die Verteilung von Somapacitan in peripheren Geweben ist mit der von Wachstumshormon vergleichbar [5]. Somapacitan stimuliert das Skelettwachstum bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel in Folge der Auswirkungen auf die Epiphysen der Knochen.

Effekte einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Wachstumshormonmangel

Bei Erwachsenen und Kindern mit Wachstumshormonmangel kommt es in Folge einer angeborenen oder erworbenen Sekretionsstörung oder Zerstörung der Hypophyse (z. B. tumorbedingt) zu einem unzureichenden systemischen Wachstumshormonspiegel und damit zu einer Störung der GH/IGF-1-Achse. Dies führt zum typischen Krankheitsbild des Wachstumshormonmangels, welcher sich im Kindesalter insbesondere durch eine Verzögerung der Skelettreifung und des Längenwachstums, vermehrten Körperfettanteil und eine Neigung zu Hypoglykämien äußert [6, 7]. Unbehandelte Kinder mit Wachstumshormonmangel bleiben deutlich hinter dem normalen Wachstum zurück und sind lebenslang auffällig klein - die durchschnittliche finale Körperhöhe bei unbehandeltem isolierten Wachstumshormonmangel, ausgedrückt als Standardabweichungs-Score (SDS) bzw. z-Score, liegt 4,7 (je nach Studie zwischen -3,9 und -6,1) Standardabweichungen unter dem alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwert [8]. Auch nachdem das Längenwachstum abgeschlossen ist, spielt das Wachstumshormon aufgrund seiner weitreichenden metabolischen Wirkungen weiterhin eine Rolle. Ein Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen äußert sich durch eine Veränderung in der Körperzusammensetzung, insbesondere in einer Zunahme der Körperfettmasse, bevorzugt in der zentralen Körperregion. Gleichzeitig ist die Erkrankung mit einer Abnahme der Muskelmasse sowie der aeroben Kapazität, mit psychosozialen Problemen, einem abnormalen Lipidprofil und mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [9-12]. Die Therapie des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Erwachsenen erfolgt durch die Substitution des fehlenden endogenen Wachstumshormons [13, 14]. Im Folgenden werden die Effekte einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie beschrieben.

Effekte einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Kindern und Jugendlichen

Regulation des Längenwachstums

Die wichtigste Funktion der Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel ist die Normalisierung des Längenwachstums [15]. Es wird angenommen, dass die sekundäre IGF-1-Defizienz in Folge des Wachstumshormonmangels die Hauptursache für die schwere Wachstumsverzögerung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel darstellt und der Effekt der Wachstumshormon-

Substitutionstherapie auf das Längenwachstum überwiegend über IGF-1 vermittelt wird [3, 16]. An den Wachstumsfugen stimuliert IGF-1 in der Reserve- und Proliferationszone die Proliferation von Chondrozyten sowie in der hypertrophen Zone das Wachstum der Chondrozyten [17]. Es wurde auch eine direkte Wirkung des Wachstumshormons in den Wachstumsfugen durch Stimulation der Chondrozyten-Proliferation beschrieben [3, 17, 18]. Damit sind Wachstumshormon und IGF-1 unabhängig und synergistisch an der Regulation des postnatalen Längenwachstums beteiligt [3].

Effekte einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Erwachsenen

Regulation der Körperzusammensetzung

Eine Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel führt zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung [19]. Es kommt zu einem Anstieg der fettfreien Körpermasse, insbesondere einer Vergrößerung der Skelettmuskelmasse bei gleichzeitiger Verringerung der Körperfettmasse, bevorzugt in der zentralen Körperregion (Stamm- bzw. Viszeralfett) [19, 20]. Diese Wirkung wird entweder direkt oder indirekt über IGF-1 durch Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels erzielt [19]. Der anti-natriuretische Effekt der Wachstumshormon-Substitutionstherapie erhöht über die Stimulation der Natriumionen-Reabsorption in den Nierentubuli außerdem den Körperwasseranteil [19].

Regulation der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels

Wachstumshormonmangel ist assoziiert mit einer verringerten Knochenmasse und einer verzögerten Knochenmineralisierung. In Folge dessen besteht ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen und Osteoporose [21]. Dies ist wahrscheinlich auf einen geringen Knochenumsatz und eine verzögerte Knochenmineralisierung zurückzuführen, die sich unter einer Wachstumshormon-Behandlung nachweislich verbessert [22]. Der Effekt der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon auf den Knochenstoffwechsel ist biphasisch – initial wird die Knochenresorption verstärkt, langfristig kommt es zu einer Erhöhung der Knochendichte durch verstärkte Knochenneubildung [19, 23].

Metabolische Effekte

Die Verringerung der Körperfettmasse unter Wachstumshormon-Substitutionstherapie ist die Folge der Änderungen im Lipidstoffwechsel, insbesondere einer Beschleunigung der Lipolyse und Lipidoxidation sowie einem gesteigerten Energieumsatz [19, 24]. Wachstumshormon stimuliert die Hydrolyse von Triglyceriden zu Glycerin und freien Fettsäuren. Die entstehenden freien Fettsäuren werden in die Leber und Muskeln abtransportiert und stehen zur oxidativen Energiegewinnung und zur Ketogenese zur Verfügung, oder werden in der Leber gespeichert. Im Fastenzustand schützt dieser Effekt vor einer gesteigerten Glukose- und Proteinoxidation zur Energiegewinnung und wirkt dem Abbau der fettfreien Körpermasse und einer Entleerung der Glykogenspeicher entgegen [24]. Durch eine gesteigerte *low density lipoprotein* (LDL)-Rezeptorexpression in der Leber fördert Wachstumshormon die Aufnahme von Cholesterin ins Gewebe und verringert den Plasmaspiegel des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins sowie von Apolipoprotein ApoB [19]. Gleichzeitig wird der *high density lipoprotein* (HDL)-

Cholesterinspiegel im Plasma erhöht [19]. Damit wirkt eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon Änderungen im Lipidprofil, welche bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung assoziiert sind, entgegen [19, 24].

Bei Wachstumshormon-defizienten Erwachsenen ist eine Hyperinsulinämie, die auf eine erhöhte Insulinresistenz schließen lässt, feststellbar [19, 24]. Diese Merkmale sind assoziiert mit einer Stammfettsucht, die für Wachstumshormonmangel charakteristisch ist [19]. Zudem besteht im Fastenzustand ein erhöhtes Risiko für hypoglykämische Zustände. Wachstumshormon antagonisiert die hepatische und periphere Wirkung von Insulin auf den Glukosestoffwechsel [24]. Im Fastenzustand steigert Wachstumshormon den Lipidstoffwechsel und erhöht die Insulinresistenz, wodurch der Blutglukosespiegel aufrechterhalten und Hypoglykämien vorgebeugt werden kann [19, 24]. IGF-1 entfaltet hingegen eine Insulin-ähnliche Wirkung und erhöht die Insulinsensitivität [24]. Im genährten Zustand sind die Wachstumshormon-induzierte Stimulation von IGF-1 und Insulin wichtig für die Speicherung von Glukose und den Aufbau von Glykogenreserven [24].

Eine Wachstumshormon-Substitutionstherapie führt zunächst zu einer weiter gesteigerten Insulinresistenz und einer verringerten Glukoseaufnahme im Muskel und in der Leber [24, 25]. Langfristig kommt es jedoch nachweislich zu einer Normalisierung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität, vermutlich aufgrund der positiven Effekte von Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung und Leistungsfähigkeit [24].

Wachstumshormon steigert die Proteinsynthese und reduziert den Proteinabbau sowie die Oxidation von Aminosäuren zur Energiegewinnung [24]. Die Effekte von Wachstumshormon auf den Proteinstoffwechsel werden durch IGF-1 vermittelt [24]. Sie sind im basalen Zustand nur mäßig stark ausgeprägt, tragen jedoch im katabolen Zustand maßgeblich zum Erhalt der Muskelmasse bei [24]. Auf lange Sicht wirkt sich eine Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Wachstumshormonmangel positiv auf die Muskelkraft und die körperliche Leistungsfähigkeit aus [19].

Struktur von Somapacitan und Zusammenhang mit Pharmakokinetik

Das Somapacitan-Molekül unterscheidet sich vom endogenen humanen Wachstumshormon durch den Austausch einer einzigen Aminosäure (Leucin gegen Cystein an Position 101 des Aminosäure-Rückgrats), an die eine Albumin-bindende Einheit angehängt ist (Abbildung 2-1) [2]. Die Albumin-bindende Einheit besteht aus einem an die Proteinposition 101 gebundenen hydrophilen *Spacer* und einer lipophilen C16-Fettsäureeinheit, welche die nicht-kovalente reversible Bindung von Somapacitan an das körpereigene Plasmaprotein Albumin vermittelt [1, 2]. Diese geringfügige Modifikation verzögert die Absorption und den Abbau von Somapacitan und verlängert folglich die *in vivo* Halbwertszeit, ohne die Bindungsaffinität zum Wachstumshormonrezeptor maßgeblich zu beeinträchtigen. Diese Eigenschaften ermöglichen **eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von einmal täglicher (bei nicht modifizierten Somatotropin-haltigen Präparaten) zur einmal wöchentlichen Gabe** [1, 26]. Dadurch werden bei gleichbleibender Wirksamkeit und Sicherheit im Mittel sechs von sieben Injektionstagen

wurde, kann diese bis zu drei Tage nach dem geplanten Applikationstag nachgeholt werden, ohne dass es zu einem relevanten Abfall des IGF-1-Spiegels kommt [2, 33].

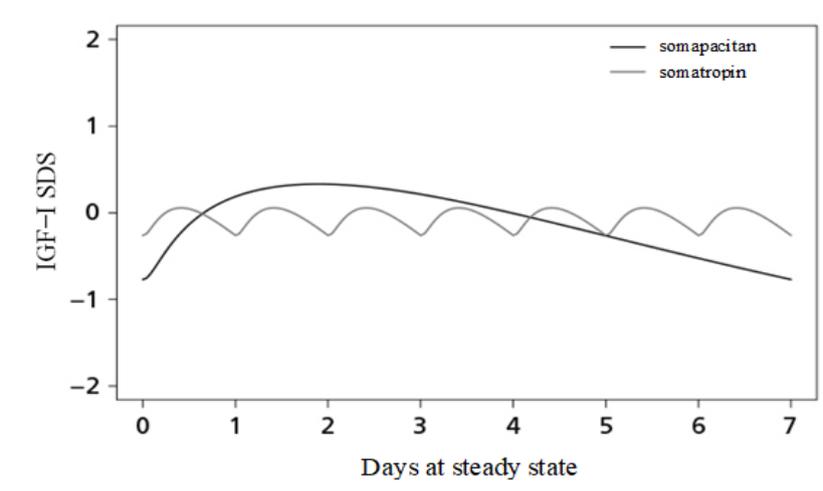
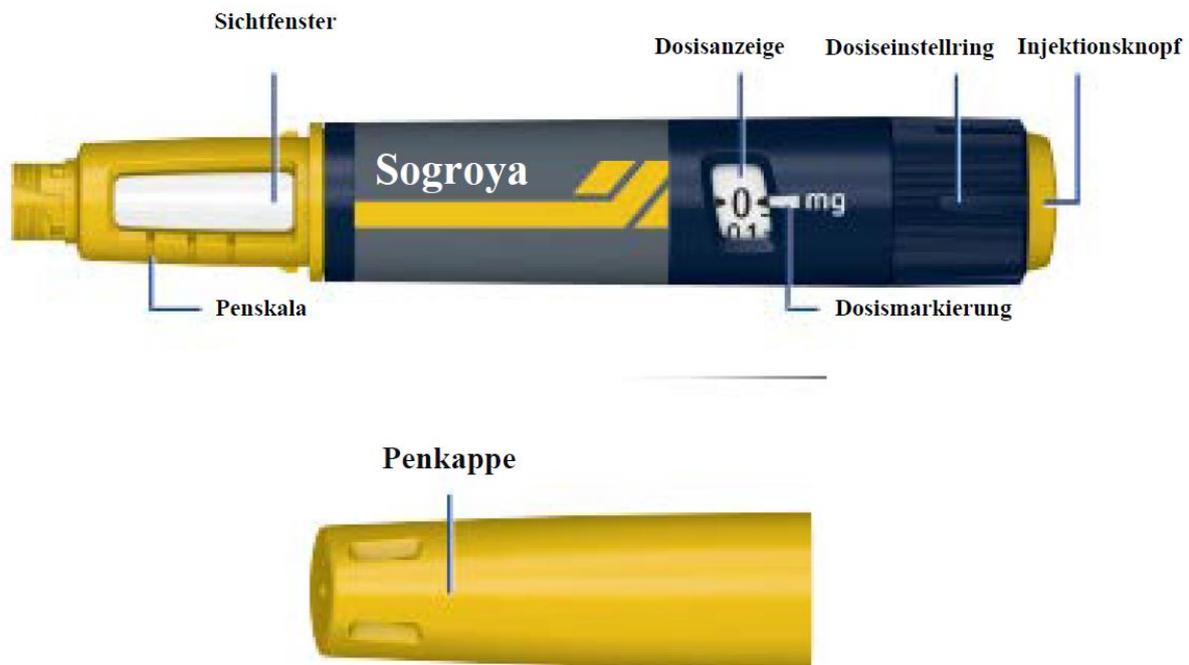


Abbildung 2-2: Modell-abgeleitete IGF-1-Profile während des *Steady State* von Somapacitan und Somatropin bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel.

Quelle: [1]

Die Anwendung von Somapacitan

Somapacitan wird mit Hilfe des Sogroya[®]-Fertigpens, eines Mehrdosen-Einweg-Fertigpens, subkutan injiziert [2]. Die Funktionsweise des Sogroya[®]-Fertigpens basiert auf der FlexPro[®] Technologie, die in bereits zugelassenen und in der Versorgung etablierten Produkten, wie u. a. dem Norditropin[®] FlexPro[®], eingesetzt wird [2, 34]. Der Sogroya[®]-Fertigpen beinhaltet eine fest integrierte 1,5 ml-Patrone mit Somapacitan in einer flüssigen Formulierung und kann mit Einweg-Nadeln einer Länge von 4 mm bis 8 mm und einem Außendurchmesser von 30G bis 32G (englisch für *gauge* = Durchmesser) verwendet werden [1]. Nachdem der Inhalt der Patrone verbraucht ist (bzw. nach Ablauf des Haltbarkeitszeitraums von 6 Wochen nach Anbruch) wird der Fertigpen entsorgt.



Nadel (Beispiel)

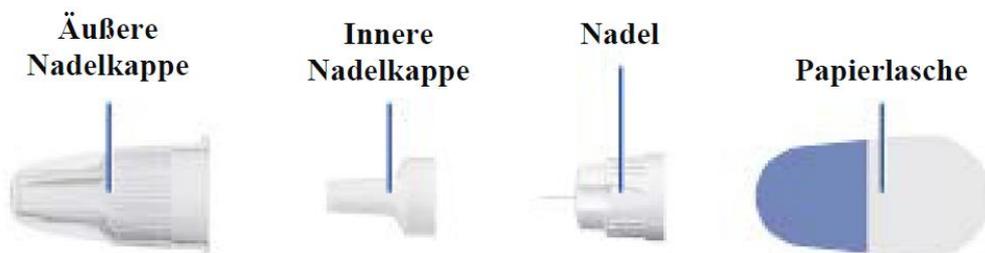


Abbildung 2-3: Der Sogroya[®]-Fertigpen der Wirkstärke 10 mg/1,5 ml zur Anwendung von Somapacitan.

Quelle: eigene Darstellung von Novo Nordisk

Besonderheiten in der Anwendung von Somapacitan, die zur Verringerung der Therapiebelastung für die Patienten beitragen

Vor dem Hintergrund der hohen Therapiebelastung und des zeitlich versetzt und nicht unmittelbar wahrnehmbaren Therapieeffekts einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie hat mangelnde Therapieadhärenz einen maßgeblichen Einfluss auf den langfristigen Behandlungserfolg [35, 36]. Aufgrund der Notwendigkeit zur Substitution mehrerer Hormone spielt dieser Aspekt bei Patienten mit einem multiplen Hypophysenhormonmangel eine besonders wichtige Rolle. Eine patientenindividuelle Abstimmung des Behandlungsschemas und des Injektionsgeräts auf die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten trägt zur Steigerung

der Therapieadhärenz bei und hilft auf lange Sicht, das Behandlungsergebnis zu verbessern und Kosten einzusparen [36, 37]. Neben einer Verlängerung des Dosierungsintervalls können weitere Faktoren wie eine Verringerung der Injektionsschmerzen bzw. der Injektionsangst, Einfachheit in der Anwendung, Portabilität und eine möglichst geringe Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Anwendung des Arzneimittels zur Verringerung der Therapiebelastung für die Patienten beitragen [35, 36].

Insbesondere bei Kindern entfällt ein großer Teil der Therapiebelastung auf die Injektionsschmerzen [35, 36]. Die Schmerzwahrnehmung und Reaktionen an der Einstichstelle werden durch unzureichende Injektionstechnik, die verwendeten Injektionsnadeln, das Injektionsvolumen und die Formulierung des Arzneimittels, darunter die verwendete Puffersubstanz und Konservierungsstoffe, relevant beeinflusst [36, 38].

Anders als die meisten Injektionsgeräte ist der Sogroya[®]-Fertigpen zur Verwendung besonders kurzer (4 mm bis 8 mm) und schmaler (30G bis 32G) Injektionsnadeln geeignet, um den Injektionsschmerz zu reduzieren. Der Außendurchmesser einer 32G Nadel beträgt lediglich 0,23 mm. Die Kürze der Nadel verringert zudem das Risiko versehentlich intramuskulär, anstatt subkutan zu injizieren.

Die Somapacitan-Injektionslösung ist Histidin-gepuffert und verwendet Phenol als Konservierungsstoff zum Schutz des Produkts vor mikrobieller Zersetzung oder Kontamination [1]. Phenol gilt seit über 50 Jahren als sicherer und wirksamer Bestandteil von Arzneimittelformulierungen und zeigte in toxikologischen Studien eine vergleichbare Verträglichkeit wie das in den meisten anderen Produkten als Konservierungsstoff eingesetzte Metacresol [38]. Gegenüber Metacresol-haltigen Lösungen werden Injektionen Phenol-haltiger Lösungen jedoch als weniger schmerzhaft empfunden [38].

Des Weiteren sind folgende wichtige Eigenschaften von Somapacitan hervorzuheben, die maßgeblich zu einer Verringerung der Therapiebelastung für die Patienten beitragen:

- Somapacitan muss nur einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden [1]. Die damit verbundene Flexibilität der Verabreichung ist für alle Patienten ein Vorteil, insbesondere für Schichtarbeiter und Reisende.
- Somapacitan liegt bereits gebrauchsfertig vor. Dies stellt einen bedeutenden Vorteil gegenüber Produkten dar, die in lyophilisierter Form vorliegen, da zeitlich aufwändige Rekonstitutionsschritte, wie Inkubation und Mischen, vor der Anwendung vermieden werden. In direkt vergleichenden Studien wurde gezeigt, dass Produkte mit flüssiger Formulierung und einfacher Anwendung gegenüber elektronischen Geräten oder Pens, die eine Rekonstitution des Wachstumshormons benötigen, von Patienten oft bevorzugt werden [36, 39, 40].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Somapacitan bleibt bis zu 72 Stunden lang (bezogen auf den Zeitraum von 6 Wochen nach Anbruch) bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil [1]. Dies erlaubt den Patienten eine größere Flexibilität gegenüber Produkten, die dauerhaft gekühlt aufbewahrt werden müssen. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Kühlung stellt insbesondere bei Reisen mit Übernachtung ein Hindernis und die häufigste Ursache für ausgelassene Dosen dar [1, 36, 41].
- Ein Springfeder-Injektionsmechanismus vereinfacht die Applikation von Somapacitan insbesondere für Patienten mit einer reduzierten Muskelkraft, einer typischen Folge von Wachstumshormonmangel [36].

Die genannten Faktoren der Anwendung von Somapacitan führen in ihrer Gesamtheit entscheidend zur Reduktion der Therapielast einer Wachstumshormon-Ersatztherapie und damit in erheblichem Ausmaß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Indikationsgebiet bei. In klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumshormonmangel konnte unter Somapacitan insbesondere eine geringere Therapiebelastung gegenüber dem bisherigen Therapiestandard sowie weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Versorgung nachgewiesen werden. Auch bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel zeigte sich eine höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung unter Somapacitan sowie eine tendenziell höhere Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch).

Diese versorgungsrelevanten Vorteile haben das Potenzial, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel sowie bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern. Die EMA hat diese 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 [33]. 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.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	ja	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.	ja	31.3.2021	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: Fachinformation von Sogroya® [1]			

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

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation von Somapacitan (Sogroya®) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel entstammen der Fachinformation von Somapacitan [1]. Die Orphan Designation und der EPAR wurden auf der Internetseite der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>) recherchiert [2, 33].

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Somapacitan wurden die in Abschnitt 2.4 benannten Quellen herangezogen. Publikationen wurden im Rahmen einer orientierenden Recherche bei MEDLINE über die PubMed-Suchoberfläche (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) identifiziert. Fachinformationen wurden über den öffentlichen Teil der AMIce-Datenbank (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/>) und über den Fachinfo-Service[®] der Rote Liste[®] Service GmbH (<https://www.fachinfo.de/>) recherchiert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya[®]; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Public Assessment report. EMA/95144/2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Puche JE, Castilla-Cortázar I (2012): Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. J Transl Med; 10(224):1-29.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM (2012): How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary*; 15(2):126-34.
5. Petersen M, Gandhi PS, Buchardt J, Alanentalo T, Fels JJ, Johansen NL, et al. (2020): Tissue Distribution and Receptor Activation by Somapacitan, a Long Acting Growth Hormone Derivative. *Int J Mol Sci*; 21(4):1181.
6. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM (1997): Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 82(8):2423-8.
7. Hopwood NJ, Forsman PJ, Kenny FM, Drash AL (1975): Hypoglycemia in hypopituitary children. *Am J Dis Child*; 129(8):918-26.
8. Wit JM, Kamp GA, Rikken B (1996): Spontaneous Growth and Response to Growth Hormone Treatment in Children with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature. *Pediatric Research*; 39(2):295-302.
9. Cummings DE, Merriam GR (2003): Growth Hormone Therapy in Adults. *Annual Review of Medicine*; 54(1):513-33.
10. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G (2015): Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*; 62(12):1037-48.
11. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN (2015): Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(4):1405-11.
12. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, et al. (2008): Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol*; 158(4):447-57.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. (2016): Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*; 86(6):361-97.
14. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. (2019): American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract*; 25(11):1191-232.
15. Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J (1987): Mechanism of the Stimulatory Effect of Growth Hormone on Longitudinal Bone Growth*. *Endocrine Reviews*; 8(4):426-38.
16. LeRoith D, Yakar S (2007): Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 3(3):302-10.
17. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J (2005): Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*; 64(4):157-65.
18. Backeljauw PF, Underwood LE (2001): Therapy for 6.5–7.5 Years with Recombinant Insulin-Like Growth Factor I in Children with Growth Hormone Insensitivity Syndrome: A Clinical Research Center Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86(4):1504-10.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. (1998): Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 83(2):382-95.
20. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, et al. (2012): Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*; 166(1):13-20.
21. Tritos NA (2016): Skeletal health in adult growth hormone deficiency. *Endocrine*; 52(1):1-2.
22. Thomas JD, Monson JP (2009): Adult GH deficiency throughout lifetime. *Eur J Endocrinol*; 161 Suppl 1:S97-S106.
23. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR (2013): Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol*; 169(1):R1-14.
24. Moller N, Jorgensen JO (2009): Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*; 30(2):152-77.
25. Takahashi Y (2017): The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*; 18(7):1447.
26. Rasmussen MH, Olsen MW, Alifrangis L, Klim S, Suntum M (2014): A reversible albumin-binding growth hormone derivative is well tolerated and possesses a potential once-weekly treatment profile. *J Clin Endocrinol Metab*; 99(10):E1819-29.
27. Novo Nordisk A/S (2013): Tresiba®; Fachinformation. Stand: 11/2020 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2021 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Novo Nordisk A/S (2022): Wegovy®; Fachinformation. Stand: 04/2023 [Zugriff: 09.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S (2022): Skytrofa Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: k. A. [Zugriff: 12.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer Europe MA EEIG (2022): Ngenla® 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 03/2022 [Zugriff: 26.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Rasmussen MH, Janukonyte J, Klose M, Marina D, Tanvig M, Nielsen LF, et al. (2016): Reversible Albumin-Binding GH Possesses a Potential Once-Weekly Treatment Profile in Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 101(3):988-98.
33. European Medicines Agency (EMA) (2021): Orphan Maintenance Assessment Report - Sogroya (Somapacitan), Treatment of growth hormone deficiency, EU/3/18/2068. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
34. Johannsson G, Gordon MB, Hojby Rasmussen M, Hakonsson IH, Karges W, Svaerke C, et al. (2020): Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 105(4):e1358-76.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. Brod M, Højbjerg L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH (2017): Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient*; 10(5):653-66.
36. Rohrer TR, Horikawa R, Kappelgaard AM (2017): Growth hormone delivery devices: current features and potential for enhanced treatment adherence. *Expert Opin Drug Deliv*; 14(11):1253-64.
37. Pollock RF, Qian Y, Wisniewski T, Seitz L, Kappelgaard AM (2013): Product wastage from modern human growth hormone administration devices: a laboratory and computer simulation analysis. *Med Devices (Auckl)*; 6:107-14.
38. Kappelgaard AM, Bojesen A, Skydsgaard K, Sjøgren I, Laursen T (2004): Liquid growth hormone: preservatives and buffers. *Horm Res*; 62 (Suppl 3):98-103.
39. Pfützner A, Hartmann K, Winter F, Fuchs GS, Kappelgaard A-M, Rohrer TR (2010): Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: A noninterventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of three delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. *Clinical Therapeutics*; 32(11):1918-34.
40. Rohrer TR, Winter F, Qvist M, Kappelgaard AM (2013): Comparison of intuitiveness, ease of use and preference among three prefilled, disposable growth hormone injection pens. *Expert Opin Drug Deliv*; 10(12):1603-12.
41. Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. (2013): Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. *J Pediatr Nurs*; 28(1):55-63.