

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit  
Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstums-  
hormonmangels (GHD)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 01.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
Tabelle 3-2: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der prävalenten bzw. inzidenten Fälle des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2020 .....	38
Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2020.....	39
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bis zum Jahr 2028.....	43
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	48
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	74
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	74
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-16: Übersicht der Maßnahmen.....	94
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	99

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: vereinfachte Darstellung der Funktion der GH/IGF-1-Achse. ....	13
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Identifikation prävalenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes. ....	32
Abbildung 3-3: Algorithmus zur Identifikation inzidenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes. ....	33
Abbildung 3-4: Prädefiniertes Algorithmus zur Identifikation der Patienten der Zielpopulation von Somapacitan innerhalb des InGef-Datensatzes. ....	53

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i> )
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
APA	antihypophysäre Antikörper
ApU	Vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegter Abgabepreis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body-Mass-Index
BT	Behandlungstag
bzw.	Beziehungsweise
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CO-AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit Beginn im Kindesalter (engl.: <i>childhood-onset adult growth hormone deficiency</i> )
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EphMRA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	Wachstumshormon (engl. <i>growth hormone</i> )
GHD	Wachstumshormonmangel (engl.: <i>growth hormone deficiency</i> )
GHIH	Somatostatin (engl.: <i>growth hormone inhibiting hormone</i> )
GHRH	Somatoliberin (engl.: <i>growth hormone releasing hormone</i> )
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe

ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ), 10. Revision,
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>
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
IGFBP-3	<i>insulin-like growth factor-binding protein 3</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ISS	Idiopathischer Kleinwuchs (engl.: <i>idiopathic short stature</i> )
IU	<i>International Unit</i>
kDA	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
Max	Maximum
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MW	Mittelwert
NS	Noonan-Syndrom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEG	Polyethylenglycol
PKV	Private Krankenversicherung
PWS	Prader-Willi-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartil
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> )
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>
SGA	<i>Small for gestational age</i>

SGB	Sozialgesetzbuch
TBI	Schädel-Hirn-Trauma (engl.: <i>Traumatic brain injury</i> )
TS	Turner-Syndrom
VT	Versichertentag
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet von Somapacitan:

„Sogroya wird 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) angewendet. [1]“

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 [2, 3]. 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 [4].

In den als bewertungsrelevant eingeschlossenen zulassungsbegründenden Studien REAL 3 und REAL 4 wurde als Studienkomparator das einmal täglich verabreichte Wachstumshormon-Präparat Norditropin® eingesetzt [5-7].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es fand ein Beratungsgespräch am 09. September 2021 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Dieses wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2021-B-208 geführt [8].

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 zVT müssen nicht vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Somapacitan wurde der Fachinformation von Somapacitan entnommen [1]. Informationen zum Orphan Drug-Status und der Zulassung von Somapacitan wurden auf der Webseite der EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) recherchiert. Informationen zum Studienkomparator in REAL 3 und REAL 4 entstammen den jeweiligen Studienberichten [5-7].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation - Somapacitan for the treatment of growth hormone deficiency. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency_en.pdf).
3. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. [Zugriff: 13.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf).
5. Novo Nordisk (2018): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4172 (REAL 3) - Analysis of main trial period (26 weeks).
6. Novo Nordisk (2021): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4172 (REAL 3) - Extension and safety extension trial periods (up to 156 weeks).
7. Novo Nordisk (2022): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4263 (REAL 4) - Main period (up to week 52).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-208.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Ein Wachstumshormonmangel ist eine seltene endokrine Erkrankung, die durch einen pathologisch niedrigen Serumspiegel an Wachstumshormon (engl.: *growth hormone*) und dessen peripherem Zielhormon *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) charakterisiert ist [1-3]. Wachstumshormon, auch als Somatotropin bezeichnet, ist ein aus 191 Aminosäuren bestehendes 22 kDa-Polypeptid, welches durch die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) sezerniert wird [4, 5]. Das Wachstumshormon nimmt bei Kindern und Jugendlichen eine Schlüsselfunktion in der Physiologie des Längenwachstums ein und spielt zudem eine wichtige Rolle in verschiedenen Stoffwechselfvorgängen [1, 4, 5].

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 [1, 2]. Der Kleinwuchs aufgrund eines un- bzw. untertherapierten Wachstumshormonmangels sowie die damit verbundenen psychosozialen Probleme belasten die betroffenen Patienten besonders stark [6-8].

#### **Physiologische Funktionen des Wachstumshormons und der GH/IGF-1-Achse**

Die Sekretion des Wachstumshormons aus der Hypophyse erfolgt pulsatil, gesteuert durch die Hormone Somatoliberin (engl.: *Growth Hormone Releasing Hormone*, GHRH) und Somatostatin (engl.: *Growth Hormone Inhibiting Hormone*, GHIH) aus dem Hypothalamus sowie das gastrische Polypeptid Ghrelin, wobei der höchste Wachstumshormon-Serumspiegel in der Nacht erreicht wird [5, 9]. Das freigesetzte Wachstumshormon entfaltet seine Wirkung durch Bindung an den Wachstumshormonrezeptor und die direkte Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege sowie indirekt durch die Stimulation der Expression seines peripheren Zielhormons *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) in der Leber und den peripheren Zielgeweben wie Fett, Knochen und Skelettmuskeln [5, 9-11]. 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 (Abbildung 3-1).

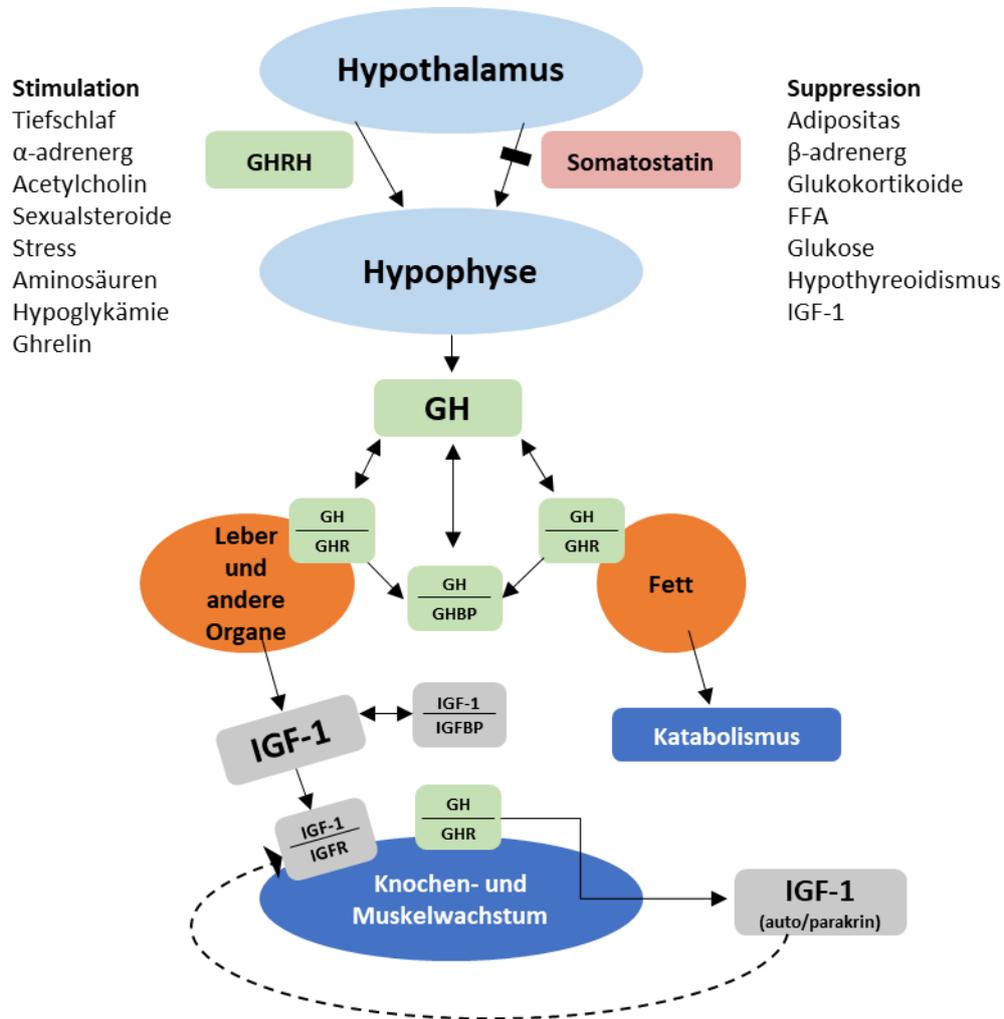


Abbildung 3-1: vereinfachte Darstellung der Funktion der GH/IGF-1-Achse.

Quelle: modifiziert nach [12]

Abkürzungen: FFA: freie Fettsäuren; GH: Wachstumshormon (*growth hormone*); GHBP: GH-bindendes Protein; GHR: GH-Rezeptor; GHRH: GH-Releasing-Hormon (*growth hormone releasing hormone*); IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*; IGFBP: IGF-bindendes Protein; IGFR: IGF-1 Rezeptor

Die GH/IGF-1-Achse spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des postnatalen Längenwachstums. An den Wachstumsfugen stimuliert IGF-1 die Proliferation von Chondrozyten in der Reserve- und Proliferationszone sowie das Wachstum der Chondrozyten in der hypertrophen Zone [13]. Es wird angenommen, dass der Effekt von Wachstumshormon auf das Längenwachstum überwiegend über IGF-1 vermittelt wird und die schwere

Wachstumsverzögerung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel durch eine sekundäre Defizienz von IGF-1 in Folge des Wachstumshormonmangels verursacht wird [11, 14]. Es wurde jedoch auch eine direkte Wirkung des Wachstumshormons an den Wachstumsfugen durch Stimulation der Chondrozyten-Proliferation beschrieben [11, 13, 15]. Damit sind Wachstumshormon und IGF-1 unabhängig und synergistisch an der Regulation des postnatalen Längenwachstums beteiligt [11]. Die Sekretion des Wachstumshormons variiert altersabhängig, mit hohen Serumspiegeln während der Kindheit, die in der Pubertät ein Maximum erreichen und sich anschließend mit steigendem Alter verringern [4, 5, 11]. Die gesteigerte Aktivität der GH/IGF-1-Achse in der Pubertät wird durch Wechselwirkung mit den Östrogenen und Androgenen erklärt, die in diesem Zeitraum verstärkt produziert werden [5].

Neben seiner zentralen Funktion als Regulator des Längenwachstums bei Kindern und Jugendlichen ist Wachstumshormon bei weiteren physiologischen Vorgängen beteiligt [9]. Das Wachstumshormon hat eine wichtige anabole und lipolytische Wirkung auf den Körper (Abbildung 3-1). Es fördert unter anderem den Fettabbau und die Energiegewinnung aus Fettsäureoxidation, verringert den Glukoseverbrauch und den für die Glukoneogenese notwendigen Proteinabbau. Dadurch erhöht Wachstumshormon die Insulinresistenz, so dass der Blutglukosespiegel aufrechterhalten und Hypoglykämien vorgebeugt werden kann [4, 9]. Über die GH/IGF-1-Achse werden zudem zahlreiche weitere Funktionen in Knochen, Muskeln, Herz, Niere, Leber, dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem gesteuert [11].

### ***Die Ätiologie des Wachstumshormonmangels bei Kindern***

Ein Wachstumshormonmangel kann entweder angeboren oder durch verschiedene Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse erworben sein. Dabei können neben dem isolierten Wachstumshormonmangel auch gleichzeitig andere Hypophysenhormon-Achsen betroffen sein. In letzterem Fall spricht man von einer Hypophyseninsuffizienz oder einem Hypopituitarismus [2, 5].

Bei Kindern ist der Wachstumshormonmangel in den meisten Fällen idiopathisch, d.h. eine Ursache wurde nicht gefunden [2]. Ein angeborener Wachstumshormonmangel kann durch anatomische Defekte in der hypothalamischen bzw. der hypophysären Gehirnregion hervorgerufen werden [16]. Daneben gibt es seltene genetische Formen, welche Gene betreffen, die für das Wachstumshormon oder damit assoziierte Rezeptoren codieren [2, 5].

Erworbene Formen des Wachstumshormonmangels sind häufig auf Schädigungen der Hypophyse und/oder des Hypothalamus zurückzuführen und sind meist mit anderen hypophysären Ausfällen assoziiert [2]. Oftmals sind erworbene Störungen der Wachstumshormonsekretion neoplastisch bedingt, z. B. in Folge von soliden Tumoren in der hypothalamischen oder der hypophysären Gehirnregion sowie der Behandlung von Neoplasien durch Resektion bzw. kraniale Bestrahlung [2, 17]. Bei soliden Tumoren des Zentralnervensystems ist der Ausfall mechanistisch vermutlich auf eine Durchblutungsstörung der portalen Blutgefäße zurückzuführen, die eine Verbindung zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse herstellen [17]. Diese Durchblutungsstörung ist eine Folge der Kompression entweder durch den Tumor selbst oder einen erhöhten Druck in der Sella turcica, der die

Hypophyse umgebenden knöchernen Struktur [17]. Einer Meta-Analyse von Studien bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter zufolge kommt es nach Bestrahlung der Hypophyse in durchschnittlich etwa 35 % aller Fälle zu einem Wachstumshormonmangel [18]. Bei der strahlentherapeutischen Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), der häufigsten malignen Erkrankung bei Kindern, entwickelten über 40 % der behandelten Kinder einen Wachstumshormonmangel [19]. Das Risiko einer durch Strahlentherapie verursachten Hypophyseninsuffizienz steigt mit der Strahlendosis und mit der Zeit seit Bestrahlung [18, 20].

Ein Schädel-Hirn-Trauma (engl.: *traumatic brain injury*, TBI) kann eine weitere erworbene Ursache des Wachstumshormonmangels bei Kindern darstellen. Ein TBI kann dabei durch ein einmaliges Ereignis, z. B. ein Geburtstrauma, durch eine Kopfverletzung, oder auch durch wiederholte Erschütterungen, z. B. bei Kontaktsportarten bedingt sein [17]. Typischerweise kommt es dabei zu einer Disruption des Hypophysenstiels oder zu Schädelfrakturen mit Beteiligung der Sella turcica sowie zu sekundären Effekten wie Gehirnschwellung und Nekrose [17]. In klinischen Studien bei Kindern mit TBI wurde bei ca. 16 % der betroffenen Patienten ein Wachstumshormonmangel festgestellt [21, 22].

Ein Wachstumshormonmangel kann sich auch im Zusammenhang mit einer Autoimmunität der Hypophyse durch antihypophysäre Antikörper (APA) entwickeln [23]. Des Weiteren können auch infiltrative/entzündliche Erkrankungen, Infektionen des zentralen Nervensystems und Hirnblutungen erworbene Ursachen des Wachstumshormonmangels darstellen [2, 24].

### ***Diagnose des Wachstumshormonmangels***

Die Diagnosestellung eines Wachstumshormonmangels bei Kindern erfolgt primär durch auxologische und klinische Untersuchungen, die durch biochemische und radiologische Parameter ergänzt werden. Die Betrachtung der auxologischen Kriterien sollte unter Berücksichtigung und Ausschluss von Normvarianten des Wachstums und nicht-pathologischen Wachstumsverzögerungen erfolgen [2]. Bei einem Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel bei Kindern sollen zunächst andere potenzielle Ursachen der Wachstumsstörung ausgeschlossen werden [2].

Der Wachstumsverlauf bei Kindern wird anhand von Perzentilenkurven beurteilt. Zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit soll das Wachstum über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten beobachtet werden [2]. Ab dem dritten Lebensjahr verläuft das Wachstum der Kinder in der Regel Perzentilen-parallel im elterlichen Zielgrößenbereich. Die elterliche Zielgröße nach Tanner wird berechnet, indem man, ausgehend von der gemittelten Körperhöhe beider Eltern, bei Jungen 6,5 cm hinzuaddiert und bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert. Der Streubereich von 2 Standardabweichungen (SD) beträgt  $\pm 8,5$  cm und definiert die obere und untere Grenze des Perzentilbereichs der Zielgröße [2]. Wird in der Kindheit oder Pubertät ein pathologischer Wachstumsverlauf festgestellt, dann besteht eine Indikation für die Diagnostik eines Wachstumshormonmangels. So können eine verlangsamte Wachstumsgeschwindigkeit (unterhalb der 25. Wachstumsgeschwindigkeits-Perzentile), ein Abfall der Körperhöhe unter den elterlichen Zielgrößenbereich nach anfänglich normalem Perzentilen-parallelen Wachstum oder eine auffällig unterhalb des Perzentilbereichs der Zielgröße liegende Körperhöhe mit

einem Perzentilen-flüchtigen Wachstumsverlauf bei nachfolgenden Untersuchungen auf einen Wachstumshormonmangel hinweisen [2]. Bei Neugeborenen mit Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel ist die Körperlänge bei Geburt in der Regel unauffällig und ein verlangsamtes Wachstum wird meist erst nach 6-12 Monaten beobachtet. Daher sind bei Neugeborenen andere klinische Hinweise (z. B. schwere Hypoglykämien) für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels ausschlaggebend.

Ergänzend zu den auxologischen und klinischen Untersuchungen erfolgt eine radiologische Bestimmung der Knochenreifung anhand der linken Hand und des Handgelenks nach Greulich/Pyle [25] oder nach Tanner/Whitehouse [26]. Bei Wachstumshormonmangel ist das Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter des Kindes verzögert (sog. Knochenalterretardierung) [2]. Die biochemische Diagnostik eines Wachstumshormonmangels umfasst eine Messung der Serum- oder Plasmakonzentration von IGF-1 und/oder IGFBP-3, wobei IGF-1- und/oder IGFBP-3-Werte  $< -1,0$  SDS den Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel erhärten [2].

Machen die vorangegangenen auxologischen, klinischen, radiologischen und biochemischen Untersuchungen einen Wachstumshormonmangel wahrscheinlich, muss die Verdachtsdiagnose durch pathologische Befunde aus zwei verschiedenen Wachstumshormon-Stimulationstests bestätigt werden [2]. Aufgrund der pulsatilen Freisetzung des Wachstumshormons hat eine einmalige Messung des basalen Serumspiegels von Wachstumshormon keine Aussagekraft. Stattdessen wird die Sekretion von Wachstumshormon ins Blut als Antwort auf eine Stimulation mit Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin gemessen. Aufgrund der starken Messwert-Schwankungen der Tests, werden in der Regel zwei verschiedene Wachstumshormon-Stimulationstests an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt [2]. Unter bestimmten Umständen, z. B. bei Vorliegen mehrerer Hypophysenhormondefizite, ist auch die Durchführung nur eines Wachstumshormon-Stimulationstests ausreichend, um die Diagnose zu bestätigen [2]. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter sind Wachstumshormon-Stimulationstests nicht indiziert. [2, 16].

### ***Das klinische Bild eines unbehandelten Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen***

#### *Klinische Merkmale*

Anders als in der späteren Kindheit fallen Neugeborene und Säuglinge mit einem Wachstumshormonmangel in der Regel nicht durch eine verminderte Körpergröße bei der Geburt oder ein verzögertes postnatales Wachstum auf. Vielmehr können phänotypische Merkmale wie wiederkehrende Hypoglykämien und protrahierte Hyperbilirubinämie im Zusammenhang mit einem Wachstumshormonmangel beobachtet werden. Auch das Vorliegen eines einzelnen mittleren Schneidezahns sowie ein Mikropenis bei neugeborenen Jungen können ein Hinweis auf einen Mangel an Wachstumshormon sein [2, 5, 16, 27]. Außer Hypoglykämien treten die anderen Merkmale bei Neugeborenen und Säuglingen mit einem Wachstumshormonmangel regelhaft nur im Zusammenhang mit einem Ausfall anderer hypophysärer Hormone in Erscheinung [2, 16, 27].

Ab dem Kleinkindalter steht die pathologische Wachstumsverzögerung, mit einem nachfolgenden Abfall der Körpergröße unter den elterlichen Zielgrößenbereich als Leitsymptom eines Wachstumshormonmangels im Vordergrund [2]. Kinder mit einem ausgeprägten Wachstumshormonmangel wirken oft zu jung für ihr Alter und weisen eine Mittelgesichtshypoplasie sowie eine erhöhte Stammfettleibigkeit auf [5, 27]. Neben der Wachstumsverzögerung kann ein Wachstumshormonmangel bei Kindern u. a. die Knochenmineralisation sowie den Glukosestoffwechsel beeinflussen und erhöht das kardiovaskuläre Risiko [28-30].

Bei vielen pädiatrischen Patienten liegt der Wachstumshormonmangel nur transient bis zum Abschluss des Längenwachstums vor, kann in etwa 20 % der Fälle jedoch auch bis in das Erwachsenenalter persistieren (sogenannte *childhood-onset adult growth hormone deficiency, CO-AGHD*) [24, 31]. Junge Erwachsene, bei welchen in der Kindheit ein Wachstumshormonmangel in Folge einer organischen Ursache wie einer Hirnläsion, einem chirurgischen Eingriff oder einer Bestrahlung diagnostiziert wurde, kehren viel seltener zu einem normalen Wachstumshormonstatus zurück als Patienten mit idiopathischem Wachstumshormonmangel [3, 32]. Prädiktive Faktoren für die Persistenz eines Wachstumshormonmangels bis in das Erwachsenenalter sind multiple Hypophysenhormondefizite, niedrige IGF-1-Spiegel und das Vorhandensein von strukturellen Läsionen im Hypothalamus bzw. der Hypophyse [33].

#### *Eingeschränkte Lebensqualität und psychosoziales Wohlbefinden*

Ein unbehandelter oder erst spät in der Kindheit auftretender Wachstumshormonmangel kann zu einem progredienten Kleinwuchs und einer verzögerten Pubertät führen, was multiple Aspekte des täglichen Lebens der betroffenen Kinder und Jugendlichen negativ beeinflusst [6-8]. Zu den wahrgenommenen physischen Beeinträchtigungen dieser Erkrankung gehören u. a. eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit in Bezug auf Körperkraft und -ausdauer, eine Einschränkung bei Aktivitäten des täglichen Lebens und die Unfähigkeit, höher gelegene Gegenstände (z. B. beim Einkaufen) zu erreichen [6, 7]. Die merklich geringere Körperhöhe betroffener Kinder führt oft zu Mobbing oder dem Ausschluss von der Teilnahme an Aktivitäten und beeinträchtigt dadurch ebenfalls das soziale und emotionale Wohlbefinden der betroffenen Kinder [6]. Besonders häufig werden Kinder damit konfrontiert, dass sie fälschlicherweise als jünger wahrgenommen und in ihren Fähigkeiten unterschätzt werden, was zu einer Ungleichbehandlung durch Erwachsene oder andere Kinder führt [6]. Viele betroffene Kinder und Jugendliche entwickeln eine Abneigung gegen ihre eigene Körpergröße, werden von Sorgen (z. B. über das Wachstum, das Gefühl anders zu sein oder wie sie gesellschaftlich behandelt werden) begleitet und leiden unter geringem Selbstwertgefühl, was sie als emotionale Belastung wahrnehmen [6]. Zu den psychologischen Folgen gehören u. a. sozialer Rückzug, Schüchternheit, Ängstlichkeit und Depression [8, 34-37]. All diese physischen, psychischen, gesellschaftlichen und emotionalen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten summieren sich zu einer erheblichen Krankheitslast. Darunter leiden nicht nur die Patienten selbst, sondern auch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten, die dadurch zusätzlich zur Belastung durch die Erkrankung ihrer Kinder eine weitere psychische Belastung erfahren [6].

***Aktueller Therapiestandard bei Kindern mit Wachstumshormonmangel***

Seit über 35 Jahren bildet die Substitution des fehlenden endogenen Wachstumshormons durch die einmal tägliche subkutane Injektion von rekombinantem Wachstumshormon (Somatropin) den Therapiestandard zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern [38, 39].

Primäres Ziel der Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Kindern mit Wachstumshormonmangel ist die Beschleunigung der reduzierten Wachstumsgeschwindigkeit zur Normalisierung des Wachstums in der Kindheit, und das Erreichen einer adulten Körperhöhe, die dem genetischen Potenzial des Kindes entspricht [16, 39].

Rekombinantes einmal tägliches Wachstumshormon bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel wird körperrgewichtabhängig in der Standarddosierung von 25-35 µg/kg/Tag (oder 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag) eingesetzt [39]. Die Dosis wird anhand des IGF-1-Spiegels im Serum überwacht und sollte den für das entsprechende Alter definierten Normbereich nicht überschreiten [39]. Für einige Patienten kann unter Umständen, z. B. in der Pubertät, auch eine höhere Dosierung erforderlich sein [39].

Neben der etablierten täglichen Therapie mit dem rekombinanten Wachstumshormon, gibt es seit Kurzem die Möglichkeit der einmal wöchentlichen Substitutionstherapie mit den langwirksamen Wachstumshormon-Analoga Somatogon (Ngenla<sup>®</sup>) und Lonapegsomatropin (Skytrofa<sup>®</sup>), welche wie Somapacitan als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind [40, 41].

Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie wird bis zum Erreichen der adulten oder nahezu adulten Körpergröße durchgeführt, charakterisiert durch einen Abfall der Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 - 2,5 cm/Jahr und/oder Erreichen einer bestimmten Knochenreife [39]. In dieser sogenannten Transitionsphase (Zeit von der späten Pubertät bis zum Erreichen einer adulten Muskel- und Knochenreife) soll eine Re-Testung der somatotropen Achse erfolgen, um einen eventuell persistierenden Wachstumshormonmangel detektieren zu können [39]. Wenn der Wachstumshormonmangel nach Abschluss des Längenwachstums weiterhin persistiert, soll die Substitutionstherapie fortgeführt werden, um die vollständige somatische Entwicklung des Körpers zu erreichen [39, 42]. Bei Patienten mit einer multiplen ( $\geq 3$ ) Hypophysenhormondefizienz oder einer dokumentierten genetischen Ursache bzw. einem strukturellen Defekt der Hypophyse wird von einem persistierenden Wachstumshormonmangel ausgegangen, so dass keine Re-Testung erforderlich ist [39].

***Die Vorteile einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie***

Wie bereits beschrieben, ist die mit Abstand wichtigste Funktion der Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Kindern mit Wachstumshormonmangel die Normalisierung des Längenwachstums [43]. Bei früher Diagnosestellung und guter Therapieadhärenz, kann durch die Substitutionstherapie eine adulte Körpergröße im elterlichen Zielgrößenbereich erreicht werden [1, 16, 39].

Aus ethischen Gründen wurden bei der pädiatrischen Patientenpopulation keine randomisierten kontrollierten Studien gegenüber Placebo durchgeführt, allerdings wurde der Einfluss einer

Wachstumshormon-Substitution auf das Längenwachstum bei pädiatrischem Wachstumshormonmangel in mehreren großen Registerstudien und Fallserien an insgesamt über 4520 pädiatrischen Patienten weltweit bestätigt [39, 44-47]. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 7 Jahren erreichten Patienten eine adulte Körperhöhe mit einem durchschnittlichen Körperhöhen-SDS von -1,0 [39]. Der Unterschied zwischen der tatsächlich erreichten adulten Körperhöhe und der elterlichen Zielgröße betrug dabei durchschnittlich -0,4 SD (entspricht einem Unterschied von -2,8 cm zum Median). Im Gegensatz dazu lag der SDS der adulten Körperhöhe bei unbehandelten Patienten mit einem idiopathischen Wachstumshormonmangel im Durchschnitt bei -4,7 [48, 49]. Bei einem männlichen 17-jährigen Patienten entspricht dies einem Höhendefizit von über 35 cm gegenüber der medianen Körperhöhe.

Die Wachstumshormon-Ersatztherapie ermöglicht den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel nicht nur ihr genetisches Wachstumspotenzial weitestgehend auszuschöpfen, sondern führt auch zu gesteigertem Selbstwertgefühl, emotionalem Wohlbefinden und besserer Stimmungslage [39]. Aus einer 2-jährigen Studie mit 99 präpubertären Kindern mit Kleinwuchs wurde berichtet, dass die Patienten zu Studienbeginn ein vermehrt in sich gekehrtes Verhalten und geringeres Selbstwertgefühl gegenüber einer Vergleichskohorte aufwiesen. Bereits 3 Monate nach Aufnahme einer Wachstumshormontherapie zeigten Patienten eine Verbesserung hinsichtlich der Verhaltensaspekte und der Depression hin zum Populationsdurchschnitt, die auch nach 24 Monaten anhielt [50]. Ein gesteigertes Selbstwertgefühl sowie eine verbesserte Stimmungslage waren zu allen Untersuchungszeitpunkten nachweisbar. Das Ausmaß der Verbesserung korrelierte unter anderem mit dem Körperhöhenzuwachs der Kinder. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Wachstumshormonmangel und Lebensqualität bei 95 Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel [51]. Dabei wurden pädiatrische Patienten, die eine Wachstumshormon-Ersatztherapie aufnahmen, mit gesunden alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollen mit ähnlicher Körperhöhe (unterhalb des 10. Perzentils) bzw. normaler Körperhöhe verglichen. Anders als bei Gesunden mit geringer Körperhöhe, war die Lebensqualität bei therapierten Kindern mit Wachstumshormonmangel gegenüber den gesunden Normalwüchsigen nicht signifikant verändert. In multiplen linearen Regressionsanalysen, die um Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Migrationshintergrund und sozioökonomischen Status bereinigt wurden, war ein abnehmender Körperhöhen-SDS mit einer geringeren Lebensqualität (insbesondere in Bezug auf das emotionale Wohlbefinden) assoziiert. Dabei war eine Behandlung mit Wachstumshormon mit einer signifikanten Steigerung des Selbstwertgefühls assoziiert. Die Zunahme des Körperhöhen-SDS bei Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, stand in einem positiven Zusammenhang mit der Lebensqualität. Diese Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass ein Wachstumshormonmangel und der daraus resultierende Kleinwuchs ernstzunehmende psychische Konsequenzen für die betroffenen Kinder haben und eine Behandlung mit Wachstumshormon zu einer signifikanten Verbesserung ihrer Lebensqualität beitragen kann [51].

Neben dem linearen Wachstum beeinflusst das Wachstumshormon auch den Lipid-, Protein- und Glukosestoffwechsel sowie die kardiale Funktion und die Körperzusammensetzung. Die

wenigen bei pädiatrischen Patienten hierzu durchgeführten Untersuchungen lieferten jedoch teils inkonsistente Ergebnisse, was sich möglicherweise auf heterogene Studienbedingungen, insbesondere hinsichtlich der verabreichten Dosierung, der Ätiologie und unterschiedlichen Diagnostik-Methoden zurückführen lässt [39]. So konnte in drei Studien ein positiver Effekt der Wachstumshormon-Ersatztherapie auf die linksventrikuläre myokardiale Masse gezeigt werden, allerdings ließen sich keine eindeutigen Auswirkungen auf die kardiale oder vaskuläre Performance nachweisen [52-54]. Kinder mit unbehandeltem Wachstumshormonmangel zeigen eine verringerte Knochenmineralisierung, eine verringerte fettfreie Körpermasse und eine erhöhte Körperfettmasse [28, 55, 56]. Unter der Wachstumshormon-Ersatztherapie konnten die Knochendichte sowie der Körperfettanteil normalisiert werden. Die Auswirkungen auf das Lipidprofil wurden in mehreren kleinen Kohortenstudien untersucht, jedoch waren die Auswirkungen je nach Studie teils unterschiedlich. Ein Teil der Studien berichtet, dass durch eine Wachstumshormontherapie eine Verbesserung des ungünstigen Lipidprofils bei Kindern mit Wachstumshormonmangel erzielt werden kann [29, 53, 57-59]. In anderen Studien war das Lipidprofil bei unbehandelten Patienten gegenüber gesunden Kontrollen vergleichbar, jedoch führte die Wachstumshormon-Ersatztherapie zu einer Verringerung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und der atherogenen Indizes [56, 60-62].

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Wachstumshormon-Ersatztherapie wurde in mehreren Überwachungsstudien nach Inverkehrbringen extensiv untersucht, wobei unerwünschte Arzneimittelwirkungen vergleichsweise selten auftraten und das günstige Sicherheitsprofil aus klinischen Studien bestätigt wurde [63, 64]. Zu den potenziellen (Langzeit-)Sicherheitsrisiken, die im Zusammenhang mit einer Wachstumshormontherapie diskutiert werden, gehören u. a. Hyperglykämien aufgrund der verringerten Insulinsensitivität, ein Fortschreiten einer Skoliose bei einem raschen Skelettwachstum oder nicht quantifizierbare Langzeitrisiken für maligne Erkrankungen. Solche Ereignisse wurden jedoch sehr selten beobachtet.

Zusammengefasst ermöglicht die Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon den betroffenen Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel bei einer überwiegend guten Verträglichkeit ihr Wachstumspotenzial auszuschöpfen sowie die mit Kleinwuchs einhergehenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität zu vermeiden. Die Substitutionstherapie hat sich über Jahrzehnte als Therapiestandard etabliert.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

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

Die für die vorliegende Bewertung relevante Zielpopulation umfasst damit Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Ein Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen ist eine seltene endokrine Erkrankung, die unbehandelt zu einer Wachstumsstörung mit verringerter Wachstumsgeschwindigkeit führt, und in einer stark verminderten Körpergröße unterhalb des elterlichen Zielgrößenbereichs resultiert [1, 2]. Aufgrund des progredienten Kleinwuchses und der psychosozialen Probleme bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine stark belastende Erkrankung [6-8].

Der bisherige Therapiestandard zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels ist die Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon (Somatropin). Die einmal tägliche Injektion mit rekombinantem Wachstumshormon hat sich seit Jahrzehnten als eine wirksame und sichere Behandlung etabliert und ermöglicht den betroffenen Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel ihr Wachstumspotenzial auszuschöpfen sowie die mit Kleinwuchs einhergehenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität zu vermeiden [39]. In Deutschland sind mehrere einmal tägliche Wachstumshormon-Präparate zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels zugelassen. Sie unterscheiden sich zum Teil maßgeblich in der Anwendung und der Art des Injektionsgeräts.

Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern muss bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden [39]. Die täglich notwendigen Injektionen können sich über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte der Therapie zu einer enormen Belastung bei Patienten summieren und die Therapieadhärenz stark beeinträchtigen. Eine Untersuchung der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel zeigte, dass sich diese in drei Dimensionen einteilen lässt – körperliche und emotionale Belastungskomponenten sowie die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Therapie [8]. Der körperlichen Belastung werden überwiegend die durch Injektionen verursachten Schmerzen, Blutergüsse und Brennen zugeordnet. Die emotionale Komponente umfasst u. a. Angst vor oder Abneigung gegenüber Injektionen, die Häufigkeit von Injektionen und das Gefühl aufgrund der Injektionsnotwendigkeit anders zu sein. Gerade bei Kindern machen die Angst und Nervosität vor Injektionen und der Injektionsschmerz selbst einen großen Teil der Therapiebelastung aus [8, 65]. Die dritte Dimension ist die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Notwendigkeit regelmäßiger Injektionen. Dies umfasst beispielsweise Unterbrechungen von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Verabreichung von Injektionen zu einer festgelegten Tageszeit und starke Einschränkungen bei

Reisen mit Übernachtungen aufgrund der Notwendigkeit zur Kühlung oder Rekonstitution des Wachstumshormonpräparats [8].

Die Wachstumshormon-Ersatztherapie belastet nicht nur die betroffenen Kinder und Jugendlichen selbst, sondern auch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte. Gerade bei Kleinkindern werden die Injektionen durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass die Notwendigkeit, die Behandlung der Kinder mit dem täglichen Leben in Einklang zu bringen, regelmäßig zu Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Eltern führt [66]. Die Belastung der Eltern kann sich sowohl indirekt auf die Lebensqualität der Kinder als auch direkt auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken. In der bereits erwähnten Studie zur Untersuchung der Therapiebelastung gaben Eltern von Kindern mit Wachstumshormonmangel an, dass sie unter anderem von Sorgen um die ordnungsgemäße Verabreichung der Injektionen und der Angst davor, dem Kind Schmerzen zuzufügen, stark beeinflusst werden [8]. Sie berichteten von Trauer, Schuldgefühlen und Frustration im Zusammenhang mit den täglich notwendigen Injektionen und von Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des täglichen und gesellschaftlichen Lebens sowie bei Reiseplänen.

#### ***Therapieadhärenz als kritische Voraussetzung für einen langfristigen Behandlungserfolg***

Die Therapieadhärenz einer Wachstumshormontherapie bei Kindern mit Wachstumsstörungen ist häufig unzureichend [67-69]. Je nach Studie schwanken Schätzungen der Nichtadhärenz zwischen 5 % und 82 % [70]. Es ist bekannt, dass die Therapieadhärenz mit steigender Behandlungsdauer zunehmend absinkt [67, 71]. Besonders anfällig für Nichtadhärenz sind Kinder, die in die Pubertät kommen und wenn ihnen die Durchführung der Injektionen von den Eltern übertragen wird [72].

Die Folgen einer Nichtadhärenz bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel können gravierend sein und mit erheblichen Wachstumseinbußen einhergehen. In mehreren Studien bei Kindern mit Wachstumshormonmangel wurde berichtet, dass eine gute Adhärenz mit einem statistisch signifikant höheren Längenwachstum während des Studienzeitraums assoziiert war [68]. Hingegen beeinträchtigte bereits das Auslassen von einer Dosis pro Woche das Längenwachstum messbar [68, 73, 74]. Ähnliches wurde in einer weiteren Studie berichtet, in der Patienten, die eine ausgezeichnete und gute Therapietreue zeigten, signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit und des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS hatten [69]. Eine hohe Therapieadhärenz ist bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel von entscheidender therapeutischer Bedeutung, um das verbleibende Wachstumspotenzial optimal auszunutzen [75].

Neben Patientenschulungen und Versorgungsoptimierung können insbesondere eine Verringerung der Therapiebelastung durch langwirksame Präparate und die patientenindividuelle Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats die Therapieadhärenz verbessern [70].

### **Langwirksame Wachstumshormon-Präparate**

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 [40, 41, 76, 77]. Für alle einmal wöchentlichen Therapieoptionen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon untersucht und bestätigt. Wie bei Somapacitan besteht der maßgebliche Vorteil dieser Präparate in einer erheblichen Reduktion der Therapiebelastung, da sechs von sieben Injektionstage pro Woche entfallen. Diese Vorteile begründen den signifikanten Nutzen, der dem Orphan Drug-Status aller bisher zugelassenen einmal wöchentlichen Therapieoptionen zugrunde liegt.

Obwohl beide langwirksamen Wachstumshormon-Präparate vor Somapacitan für die pädiatrische Patientengruppe zugelassen wurden, konnte der signifikante therapeutische Bedarf bisher nicht ausreichend adressiert werden. Es 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 Präparaten empfindlich reagieren können. Außerdem ist die Zulassung dieser Therapieoptionen alleine 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 [40, 41]. Nicht zuletzt ist in diesem Therapiegebiet die Verfügbarkeit von Therapiealternativen besonders wichtig, weil Patientenpräferenzen bei der Auswahl einer Wachstumshormon-Therapie eine entscheidende Rolle spielen [65, 70, 78]. Auf diese Punkte wird im Folgenden eingegangen.

#### ***Bisher zugelassene langwirksame Präparate werden nicht von allen Patienten gut vertragen***

Die Entwicklung von langwirksamen Wachstumshormonanaloga geht aufgrund der geringeren Dosierungsfrequenz mit der Erwartung einer besseren oder zumindest gleichwertigen Verträglichkeit im Vergleich zu einmal täglich verabreichten Präparaten einher [76]. Insofern überrascht es, dass im Rahmen der Zulassungsstudien der bisher zugelassenen einmal wöchentlich zu verabreichenden Wachstumshormonpräparate häufiger über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet wurde als unter der Vergleichsintervention mit dem einmal täglich zu verabreichenden Somatotropin-Präparat Genotropin [76]. Meist handelte es sich um leichte bis mäßige Schmerzreaktionen, Rötung und Juckreiz an der Einstichstelle; in Einzelfällen wurden auch starke Schmerzen berichtet. Eine eindeutige Ursache für die beobachtete Zunahme der Schmerzen an der Injektionsstelle konnte bisher nicht identifiziert werden, allerdings schien ein erhöhtes Injektionsvolumen nicht mit der Schmerzintensität innerhalb der jeweiligen Kohorte zu korrelieren [76]. Laut Fachinformation sind außer einem Wechsel der Injektionsstelle keine Maßnahmen bekannt, die den Injektionsschmerz effektiv reduzieren könnten [40]. Auch unter Lonapegsomatropin wurden lokale Injektionssymptome

wie Rötung, Schwellung, Schmerz und Lipatrophie häufiger berichtet, wobei die Inzidenz dieser Ereignisse in den folgenden Behandlungswochen abnahm [77].

Die der EMA vorgelegten Daten zeigen auch, dass Somatrogon häufiger eine Immunantwort auslösen kann [76]. Laut dem EU Risiko-Management-Plan hat Somatrogon zur Bildung von Antikörpern bei etwa 77 % der behandelten Kinder und Jugendlichen beigetragen [79]. Die Bindungsaktivität dieser Antikörper war gering und es waren keine klinischen Folgen mit der Bildung der Antikörper verbunden. Allerdings konnten bei Patienten, die antikörperpositiv waren, häufiger unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Immunogenität, Reaktionen an der Einstichstelle und abdominelle Symptome beobachtet werden als bei Patienten ohne Antikörper-Nachweis im Serum [76].

Obwohl die mit der Zulassung festgestellte Sicherheit und Unbedenklichkeit der bestehenden einmal wöchentlich zu verabreichenden Präparate durch diese Umstände nicht in Frage gestellt wird, kann das Auftreten von Injektionsschmerzen und anderen lokalen Reaktionen an der Einstichstelle eine mangelnde Therapieadhärenz begünstigen. Aufgrund der hohen Bedeutung der Therapieadhärenz für den Erfolg einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie wird es einen relevanten Anteil von Patienten geben, die mit den bisher zugelassenen langwirksamen Wachstumshormonpräparaten nicht optimal behandelt werden können. Insbesondere für diese Patienten besteht daher ein Bedarf an alternativen Therapieoptionen.

#### ***Notwendigkeit für einen Therapiewechsel für Patienten mit persistierendem Wachstumshormonmangel***

Die Anwendung von Somatrogon und Lonapegsomatropin ist gemäß Fachinformation beschränkt auf den Zeitraum bis zum Erreichen der adulten Körperhöhe und muss abgebrochen werden, sobald die Patienten ihre Endhöhe erreicht haben oder nah an ihrer Endhöhe sind, beispielweise wenn die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 cm/Jahr fällt oder das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt [40, 41].

Aufgrund der Einschränkung der Zulassung dieser Präparate auf die pädiatrische Patientengruppe sind sie für eine Fortführung der Therapie bei Patienten mit bis ins Erwachsenenalter persistierendem Wachstumshormonmangel nicht geeignet. Für diese Patientengruppe empfehlen die Leitlinien eine Fortführung der Wachstumshormontherapie nach dem Erreichen der adulten Körperhöhe, um eine vollständige somatische Entwicklung des Skeletts und der Muskeln zu ermöglichen [32, 39].

Damit besteht für Patienten mit bis ins Erwachsenenalter persistierendem Wachstumshormonmangel die zwingende Notwendigkeit einer Umstellung auf ein anderes Wachstumshormonpräparat. Nach der initialen Eingewöhnungsphase wird von Therapiewechseln grundsätzlich abgeraten, da bei auftretenden Spät-Nebenwirkungen keine klare Zuordnung zum Medikament erfolgen kann, und Therapiewechsel nicht der Versorgungsrealität entsprechen [80]. Als weitere Konsequenz einer Umstellung können außerdem Dosierungsfehler, Behandlungsausfälle und eine mangelnde Therapieadhärenz aufgrund der Notwendigkeit, die Anwendung eines neuen Injektionsgeräts zu erlernen, auftreten und den Behandlungserfolg beeinträchtigen [81]. Es ist plausibel anzunehmen, dass

ein Wechsel von einem einmal wöchentlichen auf ein einmal tägliches Präparat aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodi umso bedenklicher ist.

### **Beitrag von Somapacitan zur Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Als eine einmal wöchentliche Therapiealternative für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren leistet Somapacitan aufgrund diverser Alleinstellungsmerkmale einen wichtigen Beitrag zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs bei betroffenen Patienten.

Durch den Austausch einer einzigen Aminosäure, die mit einer Albumin-bindenden Einheit konjugiert wird, erreicht Somapacitan eine verlängerte Halbwertszeit, die eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von einer einmal täglichen Gabe zu einer einmal wöchentlichen Gabe ermöglicht [82, 83]. Gegenüber dem einmal täglich verabreichten Somatropin wird unter Somapacitan bei **vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) eingespart** und damit die Therapiebelastung für die Patienten signifikant reduziert. Die Technologie zur Verlängerung der Halbwertszeit wird in ähnlicher Form auch in anderen etablierten Produkten von Novo Nordisk eingesetzt, die sich in der Versorgung einer Vielzahl von Diabetes- und Adipositas-Patienten bewährt haben – beispielsweise Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>), einem langwirksamen Insulin-Analogen, und Semaglutid (Ozempic<sup>®</sup> bzw. Wegovy<sup>®</sup>) einem langwirksamen Analogon des *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) [84-86]. Dies unterscheidet Somapacitan von anderen zugelassenen langwirksamen Wachstumshormon-Analoga, die eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit durch andere Technologien, wie z. B. PEGylierung, oder als Fusionsprotein, erreichen [40, 41].

Somapacitan weist eine gleichermaßen gute lokale Verträglichkeit auf, wie das bereits etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin<sup>®</sup>. In klinischen Studien wurden **Reaktionen an der Einstichstelle unter Somapacitan nur selten** berichtet. Über beide pädiatrischen Zulassungsstudien hinweg traten Reaktionen an der Einstichstelle nach 52 Wochen Therapie bei lediglich 1,4 % der Patienten unter Somapacitan und 3,7 % der Patienten unter Norditropin<sup>®</sup> auf. Somapacitan hat außerdem ein **geringes Potenzial zur Auslösung von Immunreaktionen**, vergleichbar zum einmal täglichen Norditropin<sup>®</sup>. Antikörper gegen Somapacitan wurden nur bei einem Bruchteil der Patienten festgestellt, und keine der nachgewiesenen Antikörper hatten neutralisierende Wirkung. Die Rate allergischer Reaktionen unter Somapacitan ähnelt der von Norditropin<sup>®</sup>. Dies unterscheidet Somapacitan von anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten, für die eine erhöhte Rate an Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Juckreiz und Rötungen berichtet wurde [76, 77]. Grundsätzlich ist ein Vergleich der Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien mit einer potenziellen Verzerrung behaftet, dennoch lässt sich eindeutig erkennen, dass Somapacitan als einziges langwirksames Präparat kein zusätzliches Risiko für lokale Unverträglichkeit in Relation zur jeweiligen einmal täglichen Vergleichstherapie aufweist.

Somapacitan führt zu **keiner erhöhten Schmerzbelastung durch Injektionen**. Der Sogroya<sup>®</sup>-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 bis 8 mm) und schmaler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet, deren Außendurchmesser lediglich 0,23 mm beträgt [82]. 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 [82]. Unter Verwendung dieser Stoffe als Teil der Injektionslösung gegenüber den in anderen Wachstumshormon-Präparaten häufig enthaltenem Citrat-Puffer bzw. dem Konservierungsstoff Metacresol, werden Injektionen als signifikant weniger schmerzhaft empfunden [87].

Somapacitan ist das einzige langwirksame Wachstumshormon-Analogon, das sowohl für die Substitution des endogenen Wachstumshormons bei pädiatrischen (ab einem Alter von 3 Jahren) als auch erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen ist. Für Patienten mit einem bis ins Erwachsenenalter persistierenden Wachstumshormonmangel ermöglicht Somapacitan die **Fortführung der Therapie ohne Notwendigkeit einer Therapieumstellung** auf ein anderes Wachstumshormon-Präparat. Dadurch kann sichergestellt werden, dass etwaige spät auftretende Nebenwirkungen eindeutig zugeordnet werden könnten. Ein weiterer Vorteil ist, dass Patienten ihr gewohntes Injektionsgerät weiterverwenden können und die Notwendigkeit entfällt, die Anwendung eines neuen Injektionsgeräts von Grund auf neu erlernen zu müssen. Dieser Umstand kann zur Vermeidung von Dosierungsfehlern, Behandlungsausfällen und einer besseren Therapieadhärenz beitragen und die Versorgung dieser Patientengruppe verbessern [81].

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Strategie zur Verbesserung der Therapieadhärenz bei Wachstumshormongabe ist die Entwicklung von Injektionsgeräten, die auf die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten bestmöglich abgestimmt sind [65]. Durch eine bessere Benutzerfreundlichkeit des Injektionsgeräts, höhere Flexibilität in der Anwendung und Lagerung sowie einen geringeren Zeitaufwand für die Vorbereitung und Durchführung der Injektion kann die Behandlungskomplexität reduziert und die Therapietreue positiv beeinflusst werden [65]. 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 [82]. Gegenüber Produkten, die dauerhaft gekühlt aufbewahrt werden müssen, bietet Somapacitan den Vorteil, dass es nach Anbruch bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil bleibt [82]. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Kühlung stellt insbesondere bei Reisen mit Übernachtung ein großes Hindernis und die häufigste Ursache für ausgelassene Dosen dar [65, 82, 88]. 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. Somapacitan liegt im Sogroya<sup>®</sup>-Fertigpen bereits gebrauchsfertig vor. Somit entfallen zeitlich aufwändige Rekonstitutionsschritte wie Inkubation und Mischen vor der Anwendung, die bei lyophilisiert vorliegenden Produkten zwingend erforderlich sind. 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 meistens bevorzugt werden [65, 78, 89]. Der Sogroya<sup>®</sup>-Fertigpen bietet durch seine Form und geringe Größe sowie den Springfeder-Injektionsmechanismus auch jüngeren Kindern die Möglichkeit, die Applikation von

Somapacitan selbständig durchzuführen [65]. Zudem kann der Sogroya®-Fertigpen mit dem Nadelsichtschutz und Auto-Injektor PenMate® eingesetzt werden, was insbesondere bei Kindern mit Angst vor Nadeln die Injektion erleichtern kann.

### **Klinische Bedeutung von Somapacitan**

Ergebnisse der klinischen Studien REAL 3 und REAL 4 bei pädiatrischen Patienten zeigen, dass Somapacitan gegenüber dem etablierten einmal täglichen Wachstumshormon-Präparat Norditropin® eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich einer Normalisierung des Längenwachstums und einer Reduktion der Krankheitsbelastung erreicht, sowie ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Mit dem Vorteil einer einmal wöchentlichen Anwendung reduziert Somapacitan zusätzlich die Therapiebelastung der pädiatrischen Patienten sowie ihrer Eltern bzw. Erziehungsberechtigten signifikant und führt zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz. Die überwiegende Mehrheit der Patienten präferierte Somapacitan gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon.

Als ein langwirksames Wachstumshormon-Präparat stellt Somapacitan einen deutlichen Fortschritt gegenüber dem täglich zu injizierenden Somatotropin dar, da erheblich weniger Injektionstage erforderlich sind und die Therapiebelastung reduziert wird [90]. Die EMA erkannte in der verbesserten Therapieadhärenz einen klinisch relevanten Nutzen für die Patienten mit Wachstumshormonmangel an und erwartet, dass die festgestellten Unterschiede in der Therapieadhärenz zwischen Somapacitan und dem einmal täglichen Somatotropin in der klinischen Praxis noch deutlicher zu Tage treten werden [91]. 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 [91]. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU am 31. März 2021 bestätigt worden ist [91, 92].

Unter den bereits zugelassenen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten sticht Somapacitan als eine Therapiealternative mit besonders guter Verträglichkeit hervor, die der von einmal täglichem Wachstumshormon Norditropin® entspricht. Somapacitan reduziert die Injektionsfrequenz und vermeidet zusätzliche Reaktionen an der Einstichstelle. Die klinische Relevanz dieser Vorteile ist besonders groß für pädiatrische Patienten, die eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen, auch nach Ansicht der EMA [76]. Denn Injektionen werden von vielen Kindern bekanntermaßen sehr gefürchtet und sind häufig mit erheblichen Schmerzen und Ängsten sowohl für die Kinder als auch für ihre Eltern verbunden [93-95]. Daraus können sich Ängste vor Nadeln entwickeln, die bis ins Erwachsenenalter anhalten und zur Nicht-Adhärenz führen können [95]. Gerade bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel haben therapiebezogene Faktoren, wie Anzahl und Häufigkeit der Injektionen, Unbehagen oder Schmerzen bei der Injektion sowie Komplexität bei der Anwendung einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapieadhärenz [96].

Verbunden mit der ausgeprägten Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung hat Somapacitan das Potenzial, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei

pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel und deren Angehörigen erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

### **Überblick über die im Rahmen der Recherche identifizierten epidemiologischen Quellen**

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels wurde zunächst eine orientierende Recherche in offiziellen deutschen Quellen und in bibliografischen Datenbanken durchgeführt, um geeignete epidemiologischen Quellen zu identifizieren. Das Vorgehen bei der Recherche wird bei der Beschreibung der Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.2.6 im Detail erläutert. Da im Rahmen der Recherche keine Quellen identifiziert werden konnten, aus denen sich verlässliche Angaben zur Epidemiologie in Deutschland für die vorliegende Bewertung ableiten ließen, wurde eine Sekundärdatenanalyse der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels auf Basis von GKV-Routinedaten durchgeführt, deren Ergebnisse der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Modul zugrunde liegen.

Nachfolgend werden alle identifizierten Ergebnisse zur Epidemiologie eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen beschrieben und diskutiert.

### **Abgeschlossene Nutzenbewertung von Somatrogon (Ngenla®)**

Im vorliegenden Indikationsgebiet wurde bisher nur das Arzneimittel Ngenla® mit dem Wirkstoff Somatrogon durch den Gemeinsamen Bundesausschuss abschließend nutzenbewertet [97]. Gemäß Fachinformation ist Somatrogon zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon [40]. Im Beschluss des G-BA vom 04.11.2022 zu Somatrogon wurde die Größe der GKV-Zielpopulation „Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon“ mit ca. 5710 - 6550 Patientinnen und Patienten beziffert [98]. Diesen Angaben wurden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, die auf einer durch den pU durchgeführten Sekundärdatenanalyse von bundesweit eingelösten Rezepten der GKV aus dem Patient INSIGHTS-Datensatz (INSIGHT Health GmbH, Waldems) beruhen [99]. Laut IQWiG und G-BA liegen für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne methodische Limitationen und

Unsicherheitsfaktoren vor, sodass die angegebene Spanne insgesamt mit Unsicherheiten behaftet ist [97, 100].

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Somatrogen und Somapacitan sind nicht deckungsgleich – Somatrogen ist für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen, Somapacitan kann hingegen sowohl innerhalb der pädiatrischen Patientengruppe ab 3 Jahren als auch bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel eingesetzt werden. Damit liegen im Beschluss zu Somatrogen zum einen keine verwertbaren Angaben zur Größe der erwachsenen Zielpopulation vor, zum anderen bestehen aufgrund der von IQWiG und G-BA angemerkten Limitationen bei der Herleitung der Zielpopulationsgröße von Somatrogen zusätzliche Unsicherheiten, was die Übertragbarkeit der dort angegebenen Spanne der Patientenzahlen auf die vorliegende Bewertung einschränkt.

### ***Literaturangaben aus der Orphan Designation von Somapacitan***

Die Orphan Designation von Somapacitan umfasst sowohl die pädiatrische als auch die erwachsene Population mit einem Wachstumshormonmangel. Die der Orphan Designation von Somapacitan zugrunde liegende Prävalenzschätzung beruht auf Angaben aus der Literatur [91]. Aus den Literaturangaben wurde eine gewichtete Gesamtprävalenz (Kinder und Erwachsene) des Wachstumshormonmangels zum Zeitpunkt März 2020 von 4,9 pro 10.000 Personen in der EU geschätzt [91]. Zur Beschreibung des Wachstumshormonmangels bei Kindern wurden fünf Publikationen (Audi et al. 2002 [101], Thomas et al. 2004 [102], Migliaretti et al. 2006 [103], Stochholm et al. 2006 [104], Schweizer et al. 2010 [105]) herangezogen, die die Prävalenz in einer Spanne zwischen 1,75 bis 9,44 Krankheitsfällen pro 10.000 Kinder angeben. Da es sich um ältere Studien handelt, deren Ergebnisse sich aufgrund möglicher regionaler Einflüsse nicht sicher auf die epidemiologische Situation in Deutschland übertragen lassen, lässt sich die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland daraus nicht zuverlässig schätzen. Dies gilt auch für die herangezogene Studie von Schweizer et al. [105], die eine Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren von 4,79 / 10.000 Kinder berichtet. Diese Studie stammt zwar aus Deutschland, allerdings wurde sie ausschließlich regional an 63 Krankenhäusern in Baden-Württemberg und Bayern durchgeführt. Der Studienzeitraum umfasst die Jahre 2000 bis 2001 und liegt damit mehr als zwei Jahrzehnte zurück. Folglich handelt es sich um eine ältere Studie, die nicht notwendigerweise den gegenwärtigen gesamtdeutschen Kontext ausreichend zuverlässig abbildet.

### ***Morbi-RSA***

Die Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) des Bundesamtes für Soziale Sicherung (<https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/>) wurden auf die Eignung zur Ableitung benötigter epidemiologischer Parameter hin untersucht. In den Festlegungen der Morbiditätsgruppen für das Ausgleichsjahr 2021 ist u. a. die Diagnosegruppe (DxG) 840 mit der Bezeichnung „Hypopituitarismus mit Somatropingabe“ innerhalb der gleichnamigen hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) 225 enthalten. Hierunter sind Patienten umfasst, die eine ambulante oder stationäre ICD-10-Diagnose E23.0 (Hypopituitarismus) und mindestens eine passende Verordnung eines Arzneimittels mit ATC-

Code H01AC (Somatropin und Somatropinrezeptoragonisten) im selben Quartal aufweisen. Darüber hinaus müssen Versicherte mindestens 183 Behandlungstage (BT) mit den der DxG zugeordneten Arzneimitteln (für Kinder < 12 Jahre abweichend: mindestens 92 BT) aufweisen, um in die HMG aufgenommen zu werden.

Aus dem Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2021 sind für die HMG 225 insgesamt 2.539.155 Versichertentage (VT) hinterlegt. Auf ein Versichertenjahr umgerechnet entspricht dies einer Anzahl von etwa 6.957 durchgehend GKV-versicherten Patienten in Deutschland. Umgerechnet auf die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik im Jahr 2021 entspricht dies etwa 7.900 Patienten. Diese Angaben unterliegen jedoch Einschränkungen. Da es sich um eine altersübergreifende Angabe (Erwachsene und Kinder zusammen) handelt, lässt sich daraus der Anteil der pädiatrischen Population mit einem Wachstumshormonmangel nicht zuverlässig schätzen. Außerdem wurde für die Festlegung der HMG 225 allein auf die ICD-10-Diagnose E23.0 (Hypopituitarismus) Bezug genommen. Bekannterweise existiert für Wachstumshormonmangel kein spezifischer ICD-10-Schlüssel. Neben dem ICD-10-Code E23.0 finden auch andere ICD-10-Codes (u.a. E89.3 „Hypopituitarismus nach medizinischen Maßnahmen“) Anwendung. Durch den alleinigen Bezug auf den ICD-10-Code E23.0 führt dieses Vorgehen zu einer wahrscheinlichen Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung. Daher werden die Daten des Morbi-RSA für die vorliegende epidemiologische Fragestellung als nicht geeignet erachtet.

### **Auftragsanalyse auf Basis von GKV-Routinedaten**

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung konnten keine geeigneten epidemiologischen Quellen identifiziert werden, um eine aktuelle und valide Schätzung der Epidemiologie für die vorliegenden Fragestellungen zu ermöglichen. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Bewertung eine Sekundärdatenanalyse auf Basis von GKV-Routinedaten aus der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) durchgeführt, um eine möglichst aktuelle und valide Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen sowie der Größe der Zielpopulation von Somapacitan in Deutschland machen zu können [106]. Die InGef-Datenbank enthält – je nach Untersuchungsjahr und Beobachtungszeitraum – zu Erstattungszwecken erhobene Krankenversicherungsdaten von rund vier Millionen Versicherten, entsprechend ca. 5,5 % aller GKV-Versicherten in Deutschland, und ist repräsentativ für die Gesamtbevölkerung hinsichtlich demografischer Charakteristika [107, 108]. Die Datenbank enthält neben administrativen Daten (Alter, Geschlecht, etc.) auch Daten aus verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens, einschließlich der ambulanten und stationären Versorgung sowie des Arzneimittelsektors, und enthält detaillierte Informationen über die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und die damit verbundenen Kosten.

Die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen im Indexjahr 2020 umfasste insgesamt vier Selektionsschritte (Tabelle 3-1). Als Grundlage dienten die Daten aller vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2020 durchgehend beobachteten Personen innerhalb des InGef-Datensatzes (Schritt 1). Patienten mit einem Wachstumshormonmangel wurden anhand der ICD-10-GM-Diagnosecodes E23.0, E23.3,

E23.6, E23.7 und E89.3 für Hypopituitarismus im stationären (Primär- oder Sekundärdiagnose) und/oder ambulanten (verifizierte Diagnose) Bereich (Schritt 2a) sowie der Verschreibung von Somatropin (Schritt 2b) identifiziert. Prävalente Patienten mussten  $\geq 1$  primäre oder sekundäre stationäre und/oder  $\geq 2$  verifizierte ambulante (M2Q-Kriterium erfüllt) Diagnosen von Hypopituitarismus zwischen 2018 und 2020 sowie mindestens eine Verschreibung von Somatropin (ATC-Code: H01AC01) im Jahr 2020 haben (Schritt 3). Inzidente Patienten mussten nach einer zweijährigen diagnosefreien Vorbeobachtungszeit im Jahr 2020 mit Hypopituitarismus diagnostiziert werden und im selben Jahr mindestens eine Verschreibung von Somatropin erhalten haben (Schritt 3). Um zwischen pädiatrischen ( $< 18$  Jahre) und erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel zu unterscheiden, wurden Patienten nach ihrem Alter zum 31.12.2020 stratifiziert (Schritt 4).

In Annäherung an die pädiatrische Zielpopulation von Somapacitan gemäß Zulassung, welche Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche umfasst, wurde für die Berechnung der Zielpopulation in einem weiteren Schritt die Altersgruppe der  $< 2,5$ -jährigen Fälle innerhalb der als prävalent identifizierten pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel herausgerechnet (siehe Abschnitt 3.2.4). Die geringfügige Diskrepanz zur unteren Altersgrenze gemäß Zulassung ergibt sich daraus, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse prädefinierten Altersgruppen für die Stratifizierung nach Alter an das Einschlusskriterium (Kinder ab 2,5 Jahren) der pivotalen REAL 4-Studie angelehnt waren, im Rahmen des Zulassungsverfahrens jedoch eine Altersgrenze von 3 Jahren gewählt wurde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in dieser Altersgruppe (siehe Tabelle 3-2) führt diese Diskrepanz jedoch zu keiner relevanten Verzerrung des Ergebnisses.

Der maßgebliche Vorteil einer Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten gegenüber einer Analyse auf Basis von Rezeptdaten ist die Möglichkeit, für jeden Patienten die Verordnungen von Somatropin mit ambulanten oder stationären ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen innerhalb des Datensatzes zu kombinieren, um einen Indikationsbezug zu erhalten. Derzeit gibt es zwar keinen spezifischen ICD-10-GM-Code für die Diagnose des Wachstumshormonmangels, jedoch werden für die Diagnose von Wachstumshormonmangel hauptsächlich die ICD-10-GM-Codes verwendet, die die Unterfunktion der Hypophyse berücksichtigen. Hierzu gehören insbesondere die folgenden Diagnosecodes:

E23.- „Unterfunktion und andere Störungen der Hypophyse“

E23.0 „Hypopituitarismus“;

E23.3 „Hypothalamische Dysfunktion, anderenorts nicht klassifiziert“ (Exkl.: PWS, Silver-Russel-Syndrom)

E23.6 „Sonstige Störungen der Hypophyse“

E23.7 „Störungen der Hypophyse, nicht näher bezeichnet“

E89.3 „Hypopituitarismus nach medizinischen Maßnahmen“

Zugleich existieren für andere Indikationen der Wachstumshormontherapie gesonderte ICD-10-GM-Codes (SGA: P05.1 „Für das Gestationsalter zu kleine Neugeborene“; TS: Q96 „Turner Syndrom“; NS, PWS: Q87.1 „Angeborene Fehlbildungssyndrome, die vorwiegend mit Kleinwuchs einhergehen“; ISS: R62.8 „Sonstiges Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung“), die eine klare Abgrenzung von Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines Wachstumshormonmangels ermöglichen.

Ein weiterer maßgeblicher Vorteil der GKV-Routinedatenanalyse für die vorliegende epidemiologische Fragestellung ist die Stratifizierung der identifizierten prävalenten bzw. inzidenten Patienten nach Alter im letzten Selektionsschritt, die eine Aussage sowohl für pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erlaubt. Da die Ergebnisse für die erwachsene Population mit einem Wachstumshormonmangel im Modul 3B aus der gleichen Sekundärdatenanalyse entstammen, ist somit auch die direkte Vergleichbarkeit gegenüber den im vorliegenden Modul gemachten Angaben gegeben.

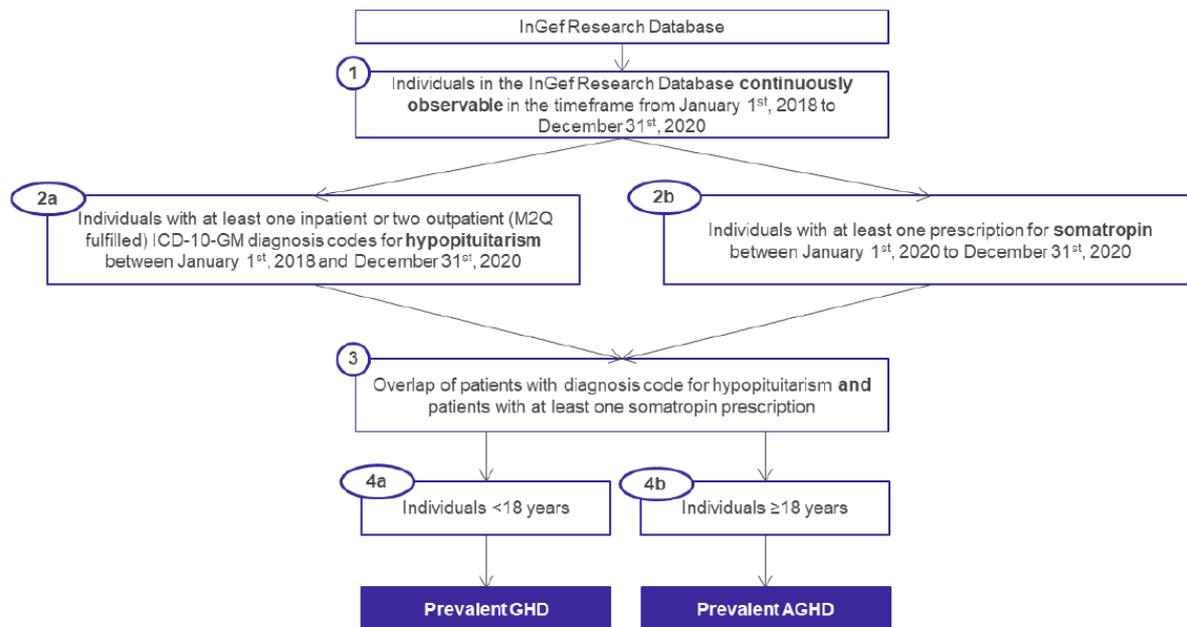


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Identifikation prävalenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [106].

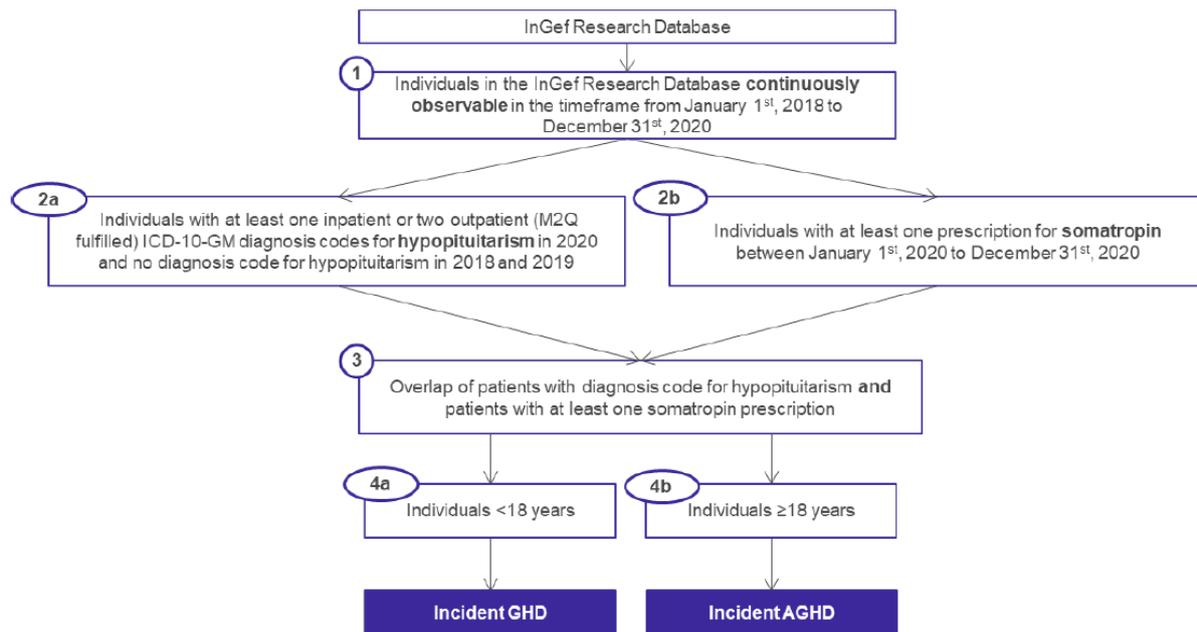


Abbildung 3-3: Algorithmus zur Identifikation inzidenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [106].

### ***Die GKV-Routinedatenanalyse ermöglicht für die vorliegende epidemiologische Fragestellung die zuverlässigste Schätzung***

Alle im Rahmen der Recherche identifizierten Quellen weisen für die vorliegende epidemiologische Fragestellung methodische Einschränkungen gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse auf.

Aufgrund der unterschiedlich breiten Anwendungsgebiete von Somatrogen und Somapacitan liegen im Beschluss zu Somatrogen zum einen keine verwertbaren Angaben zur Größe der erwachsenen Zielpopulation vor, zum anderen bestehen aufgrund der von IQWiG und G-BA angemerkten Limitationen bei der Herleitung der Zielpopulationsgröße von Somatrogen zusätzliche Unsicherheiten, was die Übertragbarkeit der dort angegebenen Spanne der Patientenzahlen auf die vorliegende Bewertung einschränkt. Demgegenüber ermöglichen die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse eine Aussage für alle für die vorliegende Bewertung relevanten Patientengruppen im Anwendungsgebiet von Somapacitan. Zudem berücksichtigt der Algorithmus der GKV-Routinedatenanalyse indikationsbezogene Verordnungen von Wachstumshormon, so dass Patienten mit einem Wachstumshormonmangel mit einer höheren Präzision identifiziert werden können.

Auch die anderen im Rahmen der Recherche identifizierten Quellen weisen methodische Limitationen gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse auf. Die Angaben aus dem *Orphan Maintenance Assessment Report* basieren auf mehreren publizierten epidemiologischen Studien

aus verschiedenen europäischen Ländern, deren Repräsentativität für die Zielpopulation in Deutschland unklar ist. Der Morbi-RSA wurde als eine weitere potenzielle Quelle identifiziert. Innerhalb der altersübergreifenden HMG 225 „Hypopituitarismus mit Somatropingabe“ lässt sich der Anteil der pädiatrischen Population mit einem Wachstumshormonmangel jedoch nicht zuverlässig abschätzen. Zudem können neben dem Aufgreifkriterium ICD-10-Code E23.0 auch andere ICD-10-Codes bei der Verschlüsselung eines Wachstumshormonmangels Anwendung finden, was zu einer wahrscheinlichen Unterschätzung der Zielpopulationsgröße führen würde.

Zusammenfassend unterliegen alle identifizierten epidemiologischen Quellen zusätzlichen Einschränkungen, so dass die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse am besten dazu geeignet sind, um die epidemiologische Situation für die vorliegende Bewertung von Somapacitan zu beschreiben. Die GKV-Routinedatenanalyse liefert aktuelle und valide Patientenzahlen sowohl für pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit einem Wachstumshormonmangel und ermöglicht damit die direkte Vergleichbarkeit der Größe der Zielpopulationen von Somapacitan in beiden Teilanwendungsgebieten. Daher werden zur Beschreibung der epidemiologischen Kennzahlen in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen, diese jedoch im Kontext der Angaben aus anderen identifizierten Quellen diskutiert.

### Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung (Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen) in Deutschland

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz auf Basis von GKV-Routinedaten (Tabelle 3-1) im Detail erläutert.

Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Schritt	Vorgehen	Anzahl prävalenter Fälle	Prävalenz pro 100.000 Personen unter Risiko	Anzahl inzidenter Fälle	Inzidenz pro 100.000 Personen unter Risiko
1	Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, durchgehend beobachtbar im Zeitraum 1.1.2018 - 31.12.2020 (einschließlich Patienten, die in dem jeweiligen Zeitraum geboren oder 2020 verstorben sind, aber ohne Patienten, die 2018 oder 2019 verstorben sind)	3.737.124	-	3.737.124	--
1a	davon < 18 Jahre <sup>b</sup>	604.585	-	604.585	--
1b	davon ≥ 18 Jahre <sup>b</sup>	3.132.539	-	3.132.539	--

Schritt	Vorgehen	Anzahl prävalenter Fälle	Prävalenz pro 100.000 Personen unter Risiko	Anzahl inzidenter Fälle	Inzidenz pro 100.000 Personen unter Risiko
2					
2a	<p><b>Prävalente Fälle:</b> Alle Patienten aus Schritt 1 mit mindestens einem stationären oder zwei ambulanten (M2Q erfüllt*) ICD-10-GM-Diagnosecodes für Hypopituitarismus (E23.0, E23.3, E23.6, E23.7 und E89.3) im Zeitraum 1.1.2018 - 31.12.2020</p> <p><b>Inzidente Fälle:</b> Alle Patienten aus Schritt 1 mit mindestens einem stationären oder zwei ambulanten (M2Q erfüllt*) ICD-10-GM-Diagnosecodes für Hypopituitarismus (E23.0, E23.3, E23.6, E23.7 und E89.3) im Zeitraum im Zeitraum 1.1.2020 - 31.12.2020 und keine entsprechende Diagnose im Vorbeobachtungszeitraum 1.1.2018 - 31.12.2019</p>	6445	-	-	-
2b	Alle Patienten aus Schritt 1 mit mindestens einer Verschreibung (laut Abgabedatum) von Somatropin (ATC-Code: H01AC01) zwischen dem 1.1.2020 und dem 31.12.2020	549	-	549	-
3	Die Überschneidung von Patienten mit Hypopituitarismus-Diagnose (Schritt 2a) und Patienten mit mindestens einer Somatropin-Verschreibung (Schritt 2b)	531	14,21	51	1,36
4 Stratifizierung nach Altersgruppe					
4a	Patienten aus Schritt 3, < 18 Jahre alt <sup>b</sup>	384	10,28	46	1,23
4b	Patienten aus Schritt 3, ≥ 18 Jahre alt <sup>b</sup>	147	3,93	5	0,13
<p>a: Zur Validierung von Diagnosedatensätzen für Hypopituitarismus im ambulanten Bereich wurden ambulante Diagnosen nur dann berücksichtigt, wenn sie das M2Q-Kriterium (mindestens zwei Quartale) erfüllten. Daher wurden alle Patienten mit ausschließlich ambulanten Hypopituitarismus-Diagnoseeinträgen eingeschlossen, wenn sie mindestens zwei verifizierte ambulante ICD-10-GM-Diagnoseeinträge von Hypopituitarismus in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb eines Zeitrahmens von vier Quartalen aufwiesen;</p> <p>b: Zum Zeitpunkt 31.12.2020</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; 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>; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin;</p>					

**Schritt 1: Alle Personen in der InGef-Datenbank mit durchgehender Beobachtung vom 1.01.2018 bis zum 31.12.2020**

Als Ausgangspunkt zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen im Indexjahr 2020 wurden alle Personen in der InGef-Datenbank berücksichtigt, die innerhalb der Kalenderjahre 2018 bis 2020, d.h. vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2020, durchgehend beobachtet werden konnten. Hierzu zählten auch Patienten, die im dreijährigen Beobachtungszeitraum geboren wurden oder im Indexjahr 2020 (jedoch nicht 2018 oder 2019) verstorben sind. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Einteilung der dadurch festgelegten Analysepopulation in pädiatrische (< 18 Jahre, Schritt 1a) und erwachsene (≥ 18 Jahre, Schritt 1b) Personen galt der 31.12.2020.

Insgesamt wurden 3.737.124 Personen, davon 604.585 pädiatrische und 3.132.539 erwachsene Personen, identifiziert, die innerhalb der Kalenderjahre 2018 bis 2020 durchgehend beobachtet worden sind (Tabelle 3-1).

**Schritt 2a: Eingrenzung auf Patienten mit Wachstumshormonmangel-relevanten ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen**

Im Schritt 2a wurden prävalente bzw. inzidente Patienten innerhalb der Analysepopulation identifiziert, für die innerhalb des Beobachtungszeitraums im Zusammenhang mit Wachstumshormonmangel stehende ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen für Hypopituitarismus (E23.0, E23.3, E23.6, E23.7 und E89.3) codiert wurden.

Gemäß Selektionskriterium im Schritt 2a wurden Patienten aus Schritt 1 als prävalent eingestuft, für die mindestens eine ICD-10-GM-Diagnose im stationären (als Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder mindestens zwei Diagnosecodes im ambulanten (gesicherte Diagnosen) Sektor im Zeitraum zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2020 vorliegen. Patienten, die im Vorindexzeitraum von zwei Jahren (zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2019) keinen Diagnosecode für Hypopituitarismus hatten, wurden als inzidente Patienten im Jahr 2020 identifiziert.

Zur Validierung der im ambulanten Sektor identifizierten Diagnosen wurden bei ausschließlichem Vorliegen von ambulanten Diagnosen Personen nur dann eingeschlossen, wenn sie mindestens zwei verifizierte ambulante ICD-10-GM-Diagnoseeinträge von Hypopituitarismus in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb eines Zeitrahmens von vier rollierenden Quartalen (unabhängig vom Kalenderjahr) aufwiesen (sog. M2Q-Kriterium).

Innerhalb der Stichprobe wurden 6.445 Personen als prävalent (ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen in den Jahren 2018 –2020) und 957 Personen als inzident (ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen im Jahr 2020 und keine entsprechenden Diagnosen in den Jahren 2018 und 2019) identifiziert (Tabelle 3-1).

**Schritt 2b: Patienten mit mindestens einer Somatropin (ATC-Code: H01AS01)-Verordnung**

Die Selektion von Patienten mit einem Wachstumshormonmangel wurde validiert, indem die Verordnung von Somatropin als zusätzliches Selektionskriterium im Schritt 2b aufgenommen wurde. In Schritt 2b wurden alle Patienten aus Schritt 1 mit mindestens einer Verschreibung

von Somatropin (ATC-Code: H01AC01) zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2020 eingeschlossen.

Insgesamt erfüllten 549 Personen innerhalb der Stichprobe dieses Kriterium (Tabelle 3-1).

***Schritt 3: Patienten mit Wachstumshormonmangel-relevanten ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen UND mindestens einer Somatropin-Verordnung***

In Schritt 3 wurde die Auswahl von prävalenten bzw. inzidenten Patienten mit einem Wachstumshormonmangel verifiziert, indem die Überschneidung von Patienten mit Hypopituitarismus-Diagnose (Schritt 2a) und Patienten mit mindestens einer Somatropin-Verschreibung (Schritt 2b) ermittelt wurde. Als prävalente bzw. inzidente Patienten galten alle Personen, die beide Selektionskriterien erfüllten. Dies traf auf 531 prävalente und 51 inzidente Fälle zu (Tabelle 3-1).

***Schritt 4a: Eingrenzung auf pädiatrische Patienten (< 18 Jahre alt im Indexjahr 2020)***

Für eine gesonderte Betrachtung pädiatrischer und erwachsener Patienten mit einem Wachstumshormonmangel wurden im 4. Schritt alle prävalenten bzw. inzidenten Patienten aus Schritt 3 in zwei Altersgruppen (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) eingeteilt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Feststellung des Alters galt der 31.12.2020.

In Schritt 4a wurden 384 pädiatrische (< 18 Jahre) Patienten als prävalent und 46 pädiatrische Patienten als inzident im Indexjahr 2020 identifiziert (Tabelle 3-1).

Zur Berechnung der Prävalenz (pro 100.000) des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland innerhalb der Gesamtpopulation im Indexjahr 2020 wurde die Anzahl der prävalenten pädiatrischen Fälle aus Schritt 4a (n = 384) durch die Gesamtheit der Analysepopulation aus Schritt 1 (N = 3.737.124) geteilt und mit 100.000 multipliziert.

- Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020:  $384 \div 3.737.124 \times 100.000 = 10,28$  Erkrankungsfälle pro 100.000 Personen unter Risiko in Deutschland;

Zur Schätzung der Inzidenz (pro 100.000) des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen innerhalb der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Indexjahr 2020 wurde die Anzahl der inzidenten pädiatrischen Fälle aus Schritt 4a (n = 46) durch die Gesamtheit der Analysepopulation aus Schritt 1 (N = 3.737.124) geteilt und mit 100.000 multipliziert:

- Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020:  $46 \div 3.737.124 \times 100.000 = 1,23$  Neuerkrankungen pro 100.000 Personen unter Risiko in Deutschland;

***Prävalenz und Inzidenz nach Altersgruppe und Geschlecht***

Als zusätzliche Variablen wurden die Alters- und Geschlechtsverteilung der prävalenten und inzidenten Fälle des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen innerhalb des Datensatzes für das Jahr 2020 untersucht (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der prävalenten bzw. inzidenten Fälle des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2020

	Prävalente Fälle			Inzidente Fälle		
	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich	gesamt
<b>Kinder und Jugendliche mit einem Wachstumshormonmangel</b>						
n (%)	257 (66,93)	127 (33,07)	384 (100)	24 (52,17)	22 (47,83)	46 (100)
<b>Altersgruppen, n (%)</b>						
< 2,5 Jahre	< 5	< 5	5	< 5	< 5	< 5
2,5 – 17 Jahre	255 (99,22)	124 (97,64)	379 (98,70)	22 (91,67)	20 (90,91)	42 (91,30)
<b>Alter (Jahre)</b>						
MW (SD)	11,23 (3,85)	10,88 (3,30)	11,12 (3,68)	9,29 (4,87)	8,27 (4,05)	8,80 (4,48)
Median (Q1; Q3)	12 (8; 14)	12 (9; 13)	12 (9; 14)	8 (7; 14)	9 (5; 12)	9 (5; 12)
Min; Max	0; 17	0; 17	0; 17	0; 17	0; 15	0; 17
Aufgrund von Datenschutzbestimmungen konnten Patientenzahlen < 5 nicht angegeben werden. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Q: Quartil; Min: Minimum; Max: Maximum						

Die als prävalent identifizierten Fälle eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen waren zu etwa zwei Drittel männlich und etwa einem Drittel weiblich. Bei den als inzident identifizierten pädiatrischen Patienten lagen allerdings keine Unterschiede vor. Das durchschnittliche Alter der als prävalent identifizierten Fälle lag bei etwa 11 Jahren, der als inzident identifizierten Fälle bei etwa 9 Jahren. Fast alle identifizierten Patienten waren mindestens 2,5 Jahre alt. Relevante Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern wurden nicht festgestellt.

#### Bezug zum aktuellen Jahr

Aufgrund des Sperrzeitraums von 9 Monaten bis zur Verfügbarkeit von Daten für die Analyse, lagen zum Zeitpunkt der Analysedurchführung die Daten für die Kalenderjahre 2015 bis einschließlich 2020, d.h. vom 1.1.2015 bis zum 31.12.2020, vollständig vor, so dass die Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels für die Jahre 2017 bis 2020 bestimmt werden konnten. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2017 bis 2019 wurden analog zur beschriebenen Methodik für das Jahr 2020 hergeleitet und sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Zur Angabe der Unsicherheit der Schätzung wurden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) unter Anwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten Binomialverteilung und das daraus resultierende KI gilt als sehr konservativ. Mit diesem Verfahren werden die untere und obere Grenze für ein Konfidenzniveau von 95 % bestimmt [109]. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel unter Anwendung der Formel BETA.INV verwendet:

Untere Grenze des KI:  $pL = \text{BETA.INV}(\alpha/2; n; N - n + 1)$

Obere Grenze des KI:  $pU = \text{BETA.INV}(1 - \alpha/2; n + 1; N - n)$

Dabei bezeichnet N die Größe der Stichprobe des jeweiligen Jahres, n: die Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Fälle im jeweiligen Jahr; die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$ ;

Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2020

Jahr	N Gesamt	n <sub>p</sub>	n <sub>i</sub>	Prävalenz [95 %-KI] pro 100.000 Personen unter Risiko	Inzidenz [95 %-KI] pro 100.000 Personen unter Risiko
2017	3833643	373	52	9,73 [8,77; 10,77]	1,36 [1,01; 1,78]
2018	3786051	366	41	9,67 [8,70; 10,71]	1,08 [0,78; 1,47]
2019	3764875	366	35	9,72 [8,75; 10,77]	0,93 [0,65; 1,29]
2020	3737124	384	46	10,28 [9,27; 11,36]	1,23 [0,90; 1,64]

N Gesamt: Größe der Stichprobe der InGef-Datenbank (durchgehend beobachtbar); n<sub>p</sub>: Anzahl prävalenter Fälle; n<sub>i</sub>: Anzahl inzidenter Fälle;  
 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls basierend auf einer exakten Binomialverteilung bestimmt [109]. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel unter Anwendung der Formel BETA.INV verwendet:  
 Untere Grenze des KI:  $p_L = \text{BETA.INV}(\alpha/2; n; N - n + 1)$ ;  
 Obere Grenze des KI:  $p_U = \text{BETA.INV}(1 - \alpha/2; n + 1; N - n)$ ;  
 Mit N = Größe der Stichprobe des jeweiligen Jahres; n = Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Fälle im jeweiligen Jahr;  $\alpha = 0,05$ ;  
 Alle angegebenen Werte wurden kaufmännisch gerundet.

Im zeitlichen Verlauf ist die Prävalenz in den Jahren 2017 bis 2019 nahezu konstant geblieben und stieg im Jahr 2020 nur geringfügig an (siehe Tabelle 3-3). Insgesamt konnte über die Jahre 2017 bis 2020 keine eindeutige Zu- oder Abnahme der Prävalenz festgestellt werden.

Die Inzidenz sank in den Jahren 2017 bis 2019 zwar kontinuierlich ab, stieg im Jahr 2020 jedoch wieder fast auf das Niveau von 2017 an (Tabelle 3-3). Durch den ausbleibenden Abfall der Inzidenz im Jahr 2020 besteht Unsicherheit darüber, ob und wie sich die Inzidenz der Erkrankung seit der letzten Beobachtung bis zum aktuellen Jahr entwickelt hat. Die beobachteten Schwankungen in der Inzidenz könnten auch zufallsbedingt aufgrund der geringen Anzahl inzidenter Patienten innerhalb der Stichprobe zustande gekommen sein. Dies legen auch die breiten Konfidenzintervalle der Inzidenz nahe.

Da sich aus den verfügbaren Daten weder für die Prävalenz noch für die Inzidenz ein eindeutiger Trend ableiten lässt, wird davon ausgegangen, dass keine relevanten Änderungen der Prävalenz bzw. Inzidenz bis zum aktuellen Jahr 2023 eingetreten sind.

Aufgrund der zusätzlichen Unsicherheit, die eine Prognose mit sich bringt, wurde auf eine Extrapolation der Prävalenz- und Inzidenz für das aktuelle Jahr 2023 verzichtet. Die für das Jahr 2020 ermittelten Werte werden als bestverfügbare datengestützte Angaben zur Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt.

Demnach wird angenommen, dass die Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa **10,28 (95 %-KI: 9,27 – 11,36) Erkrankungsfälle pro 100.000 Personen unter Risiko** lag.

Entsprechend lag die Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa **1,23 (95 %-KI: 0,90 – 1,64) Neuerkrankungen pro 100.000 Personen unter Risiko**.

### ***Angaben zur Unsicherheit der Schätzung***

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält eine alters- und geschlechtsadjustierte Stichprobe von rund vier Millionen Versicherten, die hinsichtlich ihrer demografischen Merkmale laut DESTATIS repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist [108]. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei den Angaben zur Prävalenz und Inzidenz um eine Hochrechnung handelt, die mit einer Unsicherheit behaftet ist.

Die Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz beruhen auf einer Analyse von Routinedaten der deutschen Krankenkassen, die nicht für epidemiologische Fragestellungen, sondern zum Zweck der Erstattung erhoben werden. Folglich bergen die Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz eine Unsicherheit aufgrund des zur Identifizierung der Studienpopulation im Rahmen der Analyse verwendeten Algorithmus. Die größte Unsicherheit besteht in dem Umstand, dass es derzeit keinen spezifischen ICD-10-GM-Code für Wachstumshormonmangel gibt, der es erlauben würde, Patienten mit einem Wachstumshormonmangel direkt zu identifizieren. Die Selektion der Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in der vorliegenden Analyse wurde durch eine überschneidende Anwendung von zwei Selektionskriterien verifiziert, die für sich allein gewissen Limitationen unterliegen.

Im ersten Selektionskriterium wurden Patienten mit den ICD-10-GM-Codes für Hypopituitarismus ausgewählt: E23.0, E23.3, E23.6, E23.7 und E89.3, die hauptsächlich für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels verwendet werden, da sie die Funktion der Hypophyse berücksichtigen. Die Auswahl der fünf ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen erfolgte auf Basis eines Experteninterviews und umfasst sowohl allgemeine als auch eine postprozedurale (d.h. in Folge eines Eingriffs) ICD-10-GM-Diagnose des Hypopituitarismus. Die Validität des verwendeten Algorithmus für das deutsche System wurde bis dato nicht untersucht. Jedoch wurde im Rahmen einer dänischen Studie die Validität von Algorithmen zur Erkennung von hypopituitären Patienten aus dem Dänischen Nationalen Patientenregister (DNPR) unter Verwendung von Krankenakten als Referenzstandard analysiert [110]. Als besonders verlässlich wurde dort ein Algorithmus identifiziert, der ein oder mehrere E23.0x-Diagnosen und/oder mindestens eine Diagnose eines postprozeduralen Hypopituitarismus (E89.3x) vereinte, wobei die Vollständigkeit erhöht wurde, wenn Angaben zur Hormonersatztherapie in den Algorithmus mit aufgenommen wurden.

Mangels eines spezifischen ICD-10-GM-Codes kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass einige Fälle von Wachstumshormonmangel mit anderen ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen verschlüsselt wurden, die sich z. B. auf die Ursache und nicht auf die Funktion der Hypophyse beziehen, und daher nicht erfasst wurden. Dies könnte prinzipiell zu

einer Unterschätzung der Patientenzahl führen. Andererseits könnten auch andere Diagnosen als der Wachstumshormonmangel unspezifisch in den verwendeten ICD-10-GM-Diagnosecodes enthalten sein. Durch die Anwendung des zweiten Selektionskriteriums sollte einer Überschätzung durch unspezifische verwendeten ICD-10-GM-Diagnosecodes jedoch vorgebeugt werden. Sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel ist regelhaft eine Hormonersatztherapie indiziert. Zur Diagnosevalidierung wurde die Verwendung der ICD-10-GM-Codes folglich mit einer Verschreibung von Somatropin-Präparaten als ein zweites Selektionskriterium kombiniert. Somatropin-Präparate sind für die Behandlung mehrerer Krankheiten, z. B. auch für Kinder mit *small gestational age* (SGA), indiziert. Da die Indikation für die Behandlung nicht auf dem Rezept angegeben ist, lassen sich daraus keine Rückschlüsse auf die konkrete Indikation, für die ein Arzneimittel verordnet wurde, ziehen, was zu einer Überschätzung der Patientenzahl führen könnte. Zugleich existieren für andere Indikationen der Wachstumshormontherapie jedoch gesonderte ICD-10-GM-Codes (SGA: P05.1 „Für das Gestationsalter zu kleine Neugeborene“; TS: Q96 „Turner Syndrom“; NS, PWS: Q87.1 „Angeborene Fehlbildungssyndrome, die vorwiegend mit Kleinwuchs einhergehen“; ISS: R62.8 „Sonstiges Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung“), die das Risiko einer irrtümlichen Selektion von Patienten mit Verordnung von Somatropin aufgrund anderer Erkrankungen im hier verwendeten Algorithmus reduzieren. Allerdings besteht weiterhin ein Risiko für die Unter- bzw. Überschätzung durch falsch oder unvollständig codierte Diagnosen. Bei der Verwendung von Abrechnungsdaten als Datengrundlage ist dieses Risiko als gering einzustufen, da sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich ein großer Anreiz besteht, Diagnosen und Prozeduren aus Abrechnungs- und Erstattungsgründen korrekt und vollständig zu codieren. Um dieses Risiko noch weiter zu minimieren, wurden die Diagnosedatensätze für Hypopituitarismus im ambulanten Sektor durch das M2Q-Kriterium validiert, d.h. dass nur Patienten mit mindestens zwei ambulanten Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb eines Jahres eingeschlossen wurden. Die Verwendung des M2Q-Kriteriums erhöht zwar die Diagnosesicherheit, schließt aber potenziell Patienten mit nur einer Diagnose im Analysezeitraum bzw. mit einer Diagnose im Beobachtungszeitraum und der zweiten Diagnose am Ende des Vorjahres oder zu Beginn des Folgejahres aus und kann zu einer Unterschätzung der identifizierten Zahl der Patienten führen. Außerdem wurde zur Identifizierung von inzidenten Patienten mit einem Wachstumshormonmangel ein zweijähriger Vorbeobachtungszeitraum zugrunde gelegt. In Einzelfällen könnte ein Zeitraum von zwei Jahren möglicherweise zu kurz sein und dazu führen, dass prävalente Patienten fälschlicherweise als inzident eingestuft werden, was zu einer Überschätzung der Inzidenz führen würde [111].

Im Jahr 2020 könnte die Corona-Pandemie dazu geführt haben, dass Patienten ihren Arzt seltener aufsuchten und sich nur das Rezept ausstellen ließen. Dies könnte zu einer Verzerrung der Zahlen geführt haben, wenn für einzelne Patienten im Beobachtungszeitraum keine relevanten Behandlungsdiagnosen codiert wurden, die mit einer Verordnung von Somatropin im Jahr 2020 korreliert werden konnten. Insbesondere könnte die Inzidenz im Jahr 2020 unterschätzt worden sein, wenn einige Patienten aufgrund der Pandemiesituation auf einen Arztbesuch verzichtet haben und die Erkrankung nicht diagnostiziert wurde.

Obwohl die GKV-Routinedaten alle eingelösten Rezepte von Somatropin enthalten, konnten Verschreibungen im Rahmen dieser Analyse nur erfasst werden, wenn die ausgestellten Somatropin-Rezepte tatsächlich eingelöst wurden. Andernfalls werden Verschreibungen nicht in den Leistungsdaten dokumentiert [112]. Die Datenbasis erlaubt keine Informationen über die Compliance der Patienten oder mögliche Therapieabbrüche, so dass diese in der Analyse nicht explizit berücksichtigt werden konnten.

Im stationären Bereich ist aufgrund der Fallpauschalen eine detaillierte Auflistung der Medikamente, die im Rahmen der Therapie während des Krankenhausaufenthaltes verabreicht werden, außer bei Arzneimitteln mit eigenen OPS-Codes, nicht möglich [112]. Somatropin-Präparate sind jedoch nicht durch einen OPS-Code abgedeckt, so dass ihre Anwendung im stationären Bereich in dieser Studie nicht ermittelt werden konnte. Da die Diagnose und Behandlung des Wachstumshormonmangels überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt, ist dadurch dennoch keine wesentliche Unterschätzung zu erwarten.

### ***Einordnung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz***

Für das Jahr 2020 lieferte die vorliegende GKV-Routinedatenanalyse eine geschätzte Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen von 10,28 (95 %-KI: 9,27 – 11,36) pro 100.000 Personen unter Risiko in Deutschland. Entsprechend lag die Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa 1,23 (95 %-KI: 0,90 – 1,64) pro 100.000 Personen unter Risiko.

Angaben zur Prävalenz eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in der Literatur sind älteren Datums und stammen zumeist aus Studien in anderen europäischen Ländern, in denen Prävalenzangaben zwischen 1,75 und 9,44 pro 10.000 Kinder berichtet wurden [101-105]. In der einzigen deutschen Studie an 63 Krankenhäusern in Baden-Württemberg und Bayern aus den Jahren 2000 bis 2001 lag die Prävalenz bei 4,79 / 10.000 Kinder im Alter von 0 bis unter 18 Jahren [105]. Bei gleichem Populationsbezug wie in den publizierten Studien, d.h. bezogen auf die pädiatrische Bevölkerungsgruppe in Deutschland, liegt die in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in einer vergleichbaren Größenordnung wie die aus der Literatur berichtete Prävalenz.

Die publizierten Daten zur Inzidenz sind ebenfalls begrenzt und veraltet. Für Deutschland wurde in den Jahren 2000 bis 2001 eine Inzidenz von Wachstumshormonmangel bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren von 0,35 pro 10.000 Kinder < 18 Jahre angegeben [105]. Zwei weitere europäische Studien berichteten über eine Inzidenz von 1,97 pro 10.000 Kinder < 18 Jahre im Piemont, Italien [103] und 3,56 pro 10.000 Kinder im Alter von 0-14 Jahren in Katalonien, Spanien [101]. Die Inzidenz im Jahr 2020 wurde in der vorliegenden Analyse auf 1,23 neuerkrankte Patienten pro 100.000 Personen unter Risiko geschätzt. Bezogen auf die pädiatrische Bevölkerungsgruppe entspricht dies etwa 0,76 Neuerkrankungen pro 10.000 Kinder im Alter < 18 Jahren und liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die aus der Literatur berichtete Inzidenz.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Vergleich der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit den vorgestellten Studien aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Erhebungsjahre und Beobachtungszeiträume nur eingeschränkt möglich ist. Gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse sind die Daten zur Prävalenz und Inzidenz aus der Literatur veraltet und entstammen zumeist Studien aus anderen europäischen Ländern. In den letzten zwei Jahrzehnten haben das Bewusstsein für die Erkrankung und die spezifischen Behandlungsmöglichkeiten zugenommen, wodurch die Übertragbarkeit der damals publizierten Ergebnisse auf die aktuelle epidemiologische Situation in Deutschland fraglich erscheint. Beim Vergleich mit den publizierten Studien aus anderen Ländern können auch regionale Einflüsse auf die epidemiologische Situation nicht ausgeschlossen werden.

Damit stellen die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen die beste verfügbare Evidenz zur Beschreibung der aktuellen epidemiologischen Situation in Deutschland dar. Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit liegen die ermittelten Ergebnisse in einer ähnlichen Größenordnung wie die bisher publizierten Daten.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Wie bereits weiter oben erläutert, konnte für die Jahre 2017 bis 2020 keine eindeutige Zu- oder Abnahme der Prävalenz oder Inzidenz festgestellt werden. Folglich liefern die vorliegenden Daten keine Hinweise auf eine mögliche Zu- oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz in den kommenden Jahren. Auch die Ätiologie des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen, die bereits etablierte Diagnostik und der seit langem bestehende therapeutische Ansatz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie lassen keine signifikante Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz der Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren erwarten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bis zum Jahr 2028

<b>Jahre</b>	<b>Prävalenz pro 100.000</b>	<b>Inzidenz pro 100.000</b>
2024-2028	Insgesamt wird von keiner relevanten Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ausgegangen.	

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die*

Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	8.433 (95 %-KI: 7.605 – 9.326)	7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der Zulassung von Somapacitan kommt eine Substitution des endogenen Wachstumshormons durch Somapacitan bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels ab einem Alter von 3 Jahren in Frage. Folglich muss der Anteil pädiatrischer Patienten mit einem Wachstumshormonmangel auf Patienten mit einem Mindestalter von 3 Jahren eingegrenzt werden. Gemäß Studienprotokoll der GKV-Routinedatenanalyse wurden im Rahmen der prädefinierten Stratifizierung nach Alter Angaben zum Anteil pädiatrischer Patienten im Alter von 2,5 – 17 Jahren ermittelt, auf die hierfür zurückgegriffen wird. Unter Berücksichtigung der Altersstruktur der als prävalent und inzident identifizierten Fälle und der verschwindend geringen Größe der Altersgruppe von < 2,5 Jahren wird kein relevanter Anteil von Patienten im Alter von 2,5 bis 3 Jahren erwartet. Somit kann die Altersgruppe von 2,5 – 17 Jahren aus der GKV-Routinedatenanalyse als eine ausreichende

Annäherung an die gemäß Zulassung definierte pädiatrische Zielpopulation in Deutschland angesehen werden. Weitere Einschränkungen oder Vorbedingungen für die Anwendung von Somapacitan gibt es nicht.

Für die Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Somapacitan wurden die unter Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl der prävalenten pädiatrischen Fälle mit einem Wachstumshormonmangel im Alter 2,5 – 17 Jahre ( $n = 379$ ; Tabelle 3-2) innerhalb der Analysepopulation aus Schritt 1 ( $N = 3.737.124$ ) der Stichprobe im Jahr 2020 (Tabelle 3-3) herangezogen und auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. die Gesamtheit der GKV-Versicherten extrapoliert.

Die zugrunde liegende deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr der Analyse (2020) mit 83.155.031 Einwohnern (Stichtag: 31.12.2020) wurde aus der von DESTATIS veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung in der Bundesrepublik auf Grundlage des Zensus 2011 extrahiert [113]. Da die Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank bereits an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung angepasst ist, waren auch hier keine weiteren Anpassungsschritte notwendig [106].

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde nach der folgenden Formel hochgerechnet:

$$\text{Größe der Zielpopulation} = \frac{\text{N prävalente Patienten innerhalb der Stichprobe} \times \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{N Patienten in der Stichprobe des InGef-Datensatzes}}$$

Für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden die Angaben der amtlichen Mitgliederstatistiken der GKV zur Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2020 von 73.274.131 Personen zugrunde gelegt [114].

Die Anzahl der GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation wurde nach der folgenden Formel hochgerechnet:

$$\text{Größe der GKV-Zielpopulation} = \frac{\text{N prävalente Patienten innerhalb der Stichprobe} \times \text{Gesamtzahl GKV-Versicherter}}{\text{N Patienten in der Stichprobe des InGef-Datensatzes}}$$

Um die Unsicherheit der Schätzung bei der Herleitung der Zielpopulation bzw. GKV-Zielpopulation abzubilden, wurde ein 95 %-Konfidenzintervall berechnet und angegeben. Die Berechnung der Konfidenzintervallgrenzen erfolgte mit Clopper-Pearson-Methode, wie weiter oben beschrieben. Alle angegebenen Werte wurden kaufmännisch gerundet.

Demnach ergibt sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels) in Deutschland im Jahr 2020 wie folgt:

$379 \times 83.155.031 / 3.737.124 = 8.433$  Patienten, mit Untergrenze des 95 %-KI: 7.605 Patienten und Obergrenze des 95 %-KI: 9.326 Patienten.

**Folglich lag die Größe der Zielpopulation (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels) von Somapacitan in Deutschland im Jahr 2020 bei insgesamt 8.433 (95 %-KI: 7.605 – 9.326) Patienten.**

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels) in Deutschland im Jahr 2020 ergibt sich wie folgt:

$379 \times 73.274.131 / 3.737.124 = 7.431$  Patienten, mit Untergrenze des 95 %-KI: 6.702 Patienten und Obergrenze des 95 %-KI: 8.218 Patienten.

**Die Größe der GKV-Zielpopulation (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels) in Deutschland im Jahr 2020 lag damit bei insgesamt 7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218) Patienten.**

#### **Einordnung der Ergebnisse zur Größe der Zielpopulation**

Die auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse errechnete Größe der Zielpopulation (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels) von Somapacitan liegt bei 8.433 (95 %-KI: 7.605 – 9.326) Patienten in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt bzw. bei 7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218) Patienten in der GKV (siehe Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 3-5).

In dem bisher einzigen anderen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Indikationsgebiet wurde die Größe der GKV-Zielpopulation von Somatrogen für das Jahr 2019 mit ca. 5.710 – 6.550 Patientinnen und Patienten beziffert [98]. Die beobachtete Abweichung in der Patientenzahl zum vorliegenden Modul lässt sich möglicherweise durch die unterschiedliche Methodik erklären (siehe Abschnitt 3.2.3), die bei Somatrogen und Somapacitan zur Herleitung der Patientenzahlen angewandt wurde. Außerdem deuten die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzangaben des Wachstumshormonmangels auf eine etwas geringere Prävalenz im Jahr 2019 gegenüber dem Jahr 2020. Unter Berücksichtigung der genannten Unterschiede sind die in der vorliegenden Analyse ermittelten Patientenzahlen plausibel.

Im Rahmen des Morbi-RSA lassen sich die Versichertentage der HMG 225 „Hypopituitarismus mit Somatropingabe“ auf eine Anzahl von ca. 6.957 durchgängig GKV-versicherten Patienten in Deutschland im Jahr 2021 hochrechnen. Die zugrundeliegende HMG 225 „Hypopituitarismus mit Somatropin“ ist altersübergreifend, d.h. schließt pädiatrische und erwachsene Patienten mit Wachstumshormonmangel ein. Im Rahmen der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelte altersübergreifende Patientenzahl im Jahr 2020 liegt bei 10.313

(7.431 pädiatrische (< 18 Jahre) + 2.882 erwachsene ( $\geq$  18 Jahre)) GKV-Patienten. Diese höhere Zahl lässt sich vermutlich darüber erklären, dass die Patientenauswahl in der HMG ausschließlich auf einer ICD-10-Diagnose E23.0 (Hypopituitarismus) mit mindestens einer entsprechenden Verordnung von Somatropin basiert. Weitere ICD-10-GM-Behandlungsdiagnosen für Hypopituitarismus, die bei der Verschlüsselung des Wachstumshormonmangels verwendet (E23.3, E23.6, E23.7 sowie E89.3 „Hypopituitarismus nach medizinischer Intervention“) und in der GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigt werden, bleiben in der HMG 225 unberücksichtigt. Außerdem muss die Verordnung von Somatropin im selben Quartal erfolgt sein wie eine maßgebliche Diagnose (ambulant oder stationär), um innerhalb der HMG 225 berücksichtigt zu werden. Im Algorithmus der GKV-Routinedatenanalyse kann die entsprechende ICD-10-Diagnose auch innerhalb eines zweijährigen Beobachtungszeitraums vor dem Indexjahr codiert worden sein. Aufgrund dieser Unterschiede in den Einschlusskriterien ist es plausibel, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Patientenzahlen höher liegen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die GKV-Routinedatenanalyse die aktuellste und für die vorliegende epidemiologische Fragestellung verlässlichste Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Somapacitan ermöglicht und vor dem Hintergrund der Daten aus anderen epidemiologischen Quellen plausibel erscheint.

Da die Herleitung der Zielpopulation unter Einbezug der Somatropin-Verordnung als Einschlusskriterium erfolgte, konnten bisher nicht therapierte Patienten mit dem vorliegend verwendeten Algorithmus grundsätzlich nicht erfasst werden. Der Wachstumshormonmangel stellt jedoch eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar, für die die Substitution mit dem einmal täglichen Wachstumshormon sich seit Jahren als ein einheitlicher Behandlungsstandard etabliert hat. Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine relevante Anzahl von prävalenten, bisher nicht therapierten Patienten mit einem Wachstumshormonmangel existiert, an denen Somapacitan zur Anwendung kommen könnte, die mit dem hier gewählten Vorgehen zur Beschreibung der Größe der Zielpopulation jedoch nicht erfasst wurden. Eine relevante Unterschätzung der Größe der Zielpopulation ist damit nicht zu erwarten.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	Gering	7.431 (95 %-KI: 6.702 – 8.218)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Bezeichnung der Patientengruppe im vorliegenden Modul 3A ergibt sich aus der Fachinformation von Somapacitan [82]. Entsprechend den Angaben im Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vom Ausmaß „gering“ für die gesamte vom Anwendungsgebiet im vorliegenden Modul 3A umfasste Zielpopulation.

Die Anzahl der Patienten in der GKV wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Zielpopulation wurden medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur und die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe herangezogen.

Informationen zum Orphan Drug-Status, dem Zulassungsstatus sowie die europäischen Bewertungsberichte (EPAR) wurden den Webseiten der Zulassungsbehörde EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) entnommen.

Zur Identifizierung geeigneter epidemiologischer Quellen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen wurde im Juni 2021 eine orientierende Recherche in offiziellen deutschen Quellen und Literaturdatenbanken durchgeführt. Das Vorgehen und die Ergebnisse der Recherche werden im Folgenden detailliert beschrieben. Es wurde festgestellt, dass keine der identifizierten Quellen eine hinreichend sichere Aussage zur epidemiologischen Situation im vorgesehenen Anwendungsgebiet von Somapacitan in Deutschland erlaubt. Daher wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der InGef-Datenbank in Auftrag gegeben, die Auskunft über die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland geben und eine Prognose für die kommenden Jahre liefern sollte. Die Methodik der Analyse wird im Abschnitt 3.2.3 sowie im Folgenden ausführlich beschrieben.

Nach bisherigen Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V im vorliegenden Indikationsgebiet wurde (Stand: 16.09.2023) auf der Webseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) unter Verwendung der Suchbegriffe „Wachstumshormonmangel“ gesucht. Dabei wurden das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogon (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel,  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre) und das noch laufende Nutzenbewertungsverfahren zu Lonapegsomatropin (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel,  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre) identifiziert.

Die Festlegungen der Morbiditätsgruppen des Morbi-RSA und der Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2021 wurden (Stand: 27.01.2023) auf der Webseite des Bundesversicherungsamtes ([www.bundesversicherungsamt.de](http://www.bundesversicherungsamt.de)) recherchiert.

Die Suche nach Patienten-Registerdatenbanken in Deutschland erfolgte (Stand: 27.01.2023) als Handsuche auf der Webseite des Orphanet-Portals ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) nach den Begriffen Wachstumshormonmangel sowie unter Angabe des ICD-10-Codes E23.-. Dabei wurden keine relevanten Treffer gefunden.

Der *Orphan Maintenance Assessment Report* wurde auf der Webseite der EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) recherchiert.

Die Suche nach Literaturquellen erfolgte in MEDLINE mit der PubMed-Suchoberfläche (Stand: 27.01.2023) nach den Begriffen „growth hormone deficiency“ in Verbindung mit „prevalence“, „incidence“ oder „epidemiology“, und „German“ bzw. „Germany“. Dabei wurde eine Publikation

mit Bezug zum deutschen Kontext identifiziert, die eine prospektive epidemiologische Studie an 63 Krankenhäusern in Baden-Württemberg und Bayern aus den Jahren 2000 - 2001 umfasst (Schweizer et al 2010) [105].

### ***GKV-Routinedatenanalyse***

Alle Informationen zur Methodik und Ergebnisse der Auftragsanalyse auf Grundlage der GKV-Routinedaten aus der InGef-Forschungsdatenbank wurden dem Ergebnisbericht entnommen [106].

#### *Fragestellung und Ziele*

Ziel der Studie war es, mittels einer retrospektiven Routinedatenanalyse Erkenntnisse zur Epidemiologie des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen zu gewinnen, um die Beschreibung der Epidemiologie in Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers für Somapacitan zu unterstützen. Dazu wurde die aktuelle Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen aus GKV-Sicht in Deutschland analysiert, indem die zugrunde liegende Erkrankung bestimmt und daraus die Zielpopulation für Somapacitan abgeleitet wurde. Darüber hinaus beinhaltete die Analyse eine Prognose für die Entwicklung der Patientenzahlen in den kommenden Jahren sowie eine Hochrechnung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation und die GKV-Versicherten in Deutschland. Die spezifischen Ziele dieser Studie waren u. a.:

- Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen für das letzte verfügbare Jahr 2020<sup>1</sup> in der InGef-Forschungsdatenbank;
- Beschreibung der als prävalent bzw. inzident identifizierten Patienten hinsichtlich demografischer Merkmale (Alter und Geschlecht);
- Die Schätzung der Zielpopulation von Somapacitan durch Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche GKV-Bevölkerung und auf die deutsche Gesamtbevölkerung;
- Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz für die vorhergehenden drei Jahre (2017 bis 2019) und Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die kommenden zehn Jahre (2021 - 2030);

#### *Operationalisierungen*

Die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen, die Abschätzung der Zielpopulation von Somapacitan, die Beschreibung von Alter und Geschlecht sowie die Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und

---

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt der Analysedurchführung

GKV-Bevölkerung wurden für das letzte verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (01.01.2020 bis 31.12.2020) durchgeführt.

Um eine Trendabschätzung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland für die kommenden zehn Jahre ab 2020 (2021 - 2030) durchzuführen, wurden die Prävalenz und Inzidenz der Vorjahre (2017 - 2020) als Eingangsvariablen verwendet. Dazu wurden alle Patienten identifiziert, die bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) in den jeweiligen Beobachtungszeiträumen erfüllten.

Für die Bestimmung der 1-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Jahre 2017, 2018, 2019 und 2020 wurden die Daten vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 berücksichtigt. Für die Schätzung der Inzidenz wurde ein zweijähriger Vorbeobachtungszeitraum herangezogen, der sich vom 01.01.2015 bis 31.12.2016 für das Indexjahr 2017, vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 für das Indexjahr 2018, vom 01.01.2017 bis 31.12.2018 für das Indexjahr 2019 und vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 für das Indexjahr 2020 erstreckte.

Die Zielpopulation von Somapacitan wurde anhand der neuesten verfügbaren Daten vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2020 analysiert.

### ***Datenbasis***

#### *Umfang und Ursprung der Datenbasis*

Die Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Krankenversicherungsdaten von rund vier Millionen Versicherten auf der Ebene der einzelnen Patienten, die ursprünglich von der GKV für ihre Erstattungszwecke erhoben wurden. Hierzu gehören Daten aus verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens, einschließlich der ambulanten und stationären Versorgung sowie des Arzneimittelsektors, und enthält detaillierte Informationen über die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und die damit verbundenen Kosten. Im Detail standen folgende Daten für die vorliegende Analyse zur Verfügung:

- **Administrative Daten:** Der Datensatz enthält demografische Informationen zu jedem Versicherten, wie Beginn und Ende des Versicherungsvertrags, Alter, Geschlecht und Todeszeitpunkt (nach Quartal). Er enthält auch Informationen über den Versicherungsstatus (Mitglied, Rentner, Familienversicherung).
- **Stationäre Versorgung:** Umfasst Daten zu Krankenhausaufenthalten einschließlich der ICD-10-GM-Codes, der Dauer des Krankenhausaufenthalts und alle durchgeführten Operationen und Prozeduren (OPS). Darüber hinaus enthält der Datensatz die Hauptdiagnose bei der Entlassung, die Todesfälle im Krankenhaus und die Kosten des Krankenhausaufenthalts.
- **Ambulante Behandlung:** Enthält alle in ambulanten Arztpraxen dokumentierten Diagnosen (ICD-10-GM-Codes) pro Quartal. Der Datensatz listet auch alle durchgeführten Prozeduren, die nach der deutschen Gebührenordnung für Ärzte (EBM) codiert wurden, zusammen mit dem Datum der Prozedur auf. Auch die Fachrichtung

des Arztes, der die Diagnose dokumentiert und den Eingriff durchgeführt hat und die Kosten der ambulanten Therapie sind aufgeführt.

- Pharmazeutischer Bereich: Enthält alle verordneten Arzneimittel als Pharmazentralnummer (PZN) auf Packungsebene nach ATC-Klassifikation, die abgegebene Menge, den Tag der Verordnung, den Tag der Abgabe und die Kosten des Arzneimittels für die GKV ohne Berücksichtigung von individuellen Rabatten zwischen einzelnen Krankenkassen und Pharmaunternehmen. Zusätzlich ist auch das Fachgebiet des verordnenden Arztes verfügbar.

#### *Erhebungsjahr/e*

Zur Ermittlung der gewünschten epidemiologischen Kennzahlen wurden Daten aus dem Zeitraum zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 verwendet, was dem maximal verfügbaren Nachbeobachtungszeitraum von sechs Jahren in der InGef-Forschungsdatenbank entspricht.

#### *Ein- und Ausschlusskriterien*

Die Studienpopulation setzte sich aus drei Hauptkohorten zusammen:

- Prävalente Patienten mit einem Wachstumshormonmangel (Kinder und Jugendlichen bzw. Erwachsene) zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 31. Dezember 2020. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der prävalenten Patienten sind in Abbildung 3-2 dargestellt.
- Inzidente Patienten mit einem Wachstumshormonmangel (Kinder und Jugendlichen bzw. Erwachsene) zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2020, basierend auf einem diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der inzidenten Patienten sind in Abbildung 3-3 dargestellt.
- Patienten in der Zielpopulation von Somapacitan zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2020 auf der Grundlage spezifischer zum Zeitpunkt der Analyseplanung erwarteter Kriterien gemäß der Fachinformation von Somapacitan. Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Patienten der Zielpopulation von Somapacitan sind in Abbildung 3-4 dargestellt. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung wurde im vorliegenden Modul in einem weiteren Schritt die Anzahl der als prävalent identifizierten pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Abhängigkeit vom Alter nachträglich eingeschränkt (siehe Abschnitt 3.2.4).

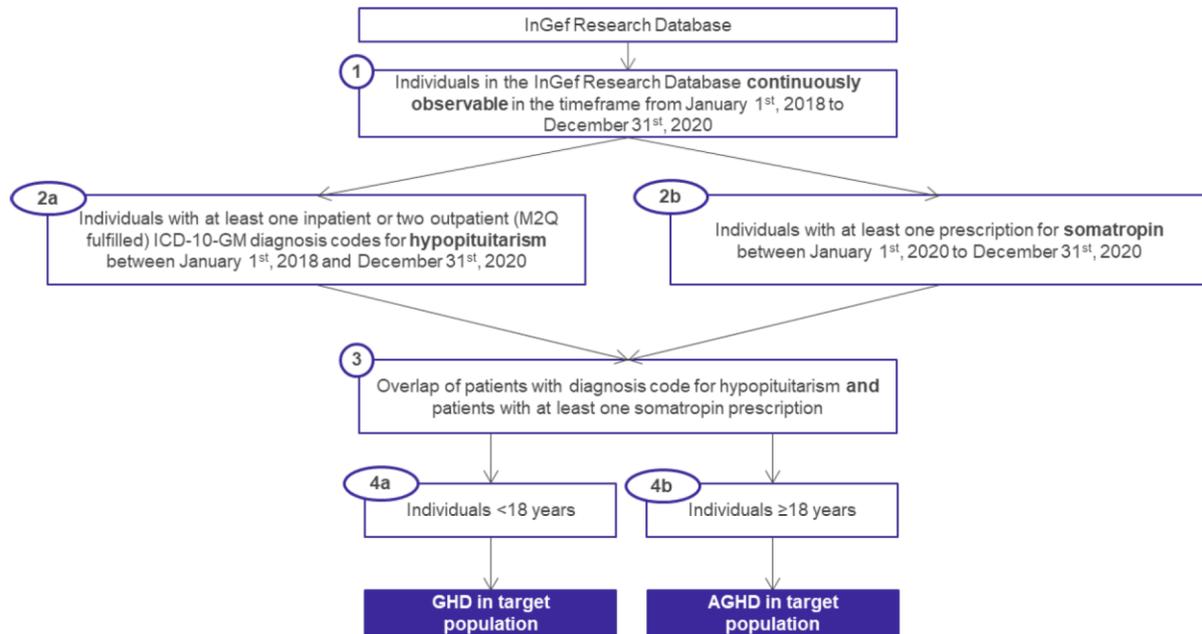


Abbildung 3-4: Prädefinierter Algorithmus zur Identifikation der Patienten der Zielpopulation von Somapacitan innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [106]

Der Algorithmus zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz wurde exemplarisch für das Jahr 2020 beschrieben und auf die vorangegangenen Jahre 2017 bis 2019 analog angewendet.

### ***Patientenrekrutierung***

Eine Patientenrekrutierung war für die Auswertung nicht notwendig, da diese auf anonymisierten Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen erfolgte. Die Daten wurden durch ein spezielles kassengeführtes Datenzentrum anonymisiert und der Datenbank zur Verfügung gestellt.

### ***Methode der Datenauswertung***

Die Datenauswertung erfolgte auf Ebene der individuellen Personen (anonymisiert).

Für die Analyse wurden Versicherungszeiten, Alter, Geschlecht, ICD-10-GM-, ATC- und PZN-Codes als Variablen verwendet.

Das Alter der Patienten wurde anhand der folgenden Formel bestimmt:

$$2020 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter zum 31.12.2020}$$

In der vorliegenden Studie wurden nur deskriptive Analysemethoden verwendet. Es wurden absolute (N, n) Patientenzahlen angegeben. Für stetige Variablen wurden die deskriptiven

Statistiken Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Q1, Median, Q3 und Maximum verwendet.

Um die Prävalenz pro 100.000 Individuen zu berechnen, wurde die folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Prävalente Patienten im Jahr 2020}}{\text{Größe der Stichprobe (durchgehend beobachtbar zwischen 01.01.2018 und 31.12.2020)}} \times 100.000$$

Die Inzidenzberechnung erfolgte mit der folgenden Formel:

$$\frac{\text{Inzidente Patienten im Jahr 2020}}{\text{Größe der Stichprobe (durchgehend beobachtbar zwischen 01.01.2018 und 31.12.2020)}} \times 100.000$$

Zur Berechnung der pädiatrischen Zielpopulation gemäß Zulassung musste der Anteil pädiatrischer Patienten mit einem Wachstumshormonmangel auf Patienten mit einem Mindestalter von 3 Jahren nachträglich eingegrenzt werden. Hierzu wurden Angaben zum Anteil pädiatrischer Patienten im Alter von 2,5 – 17 Jahren aus der prädefinierten Stratifizierung nach Alter herangezogen. Unter Berücksichtigung der Altersstruktur der als prävalent und inzident identifizierten Fälle und der verschwindend geringen Größe der Altersgruppe von < 2,5 Jahren wurde kein relevanter Anteil von Patienten im Alter von 2,5 bis 3 Jahren erwartet, so dass die Altersgruppe von 2,5 – 17 Jahren aus der GKV-Routinedatenanalyse als eine ausreichende Annäherung an die gemäß Zulassung definierte pädiatrische Zielpopulation in Deutschland angesehen werden konnte.

Die Berechnung der Zielpopulation innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte wie folgt:

$$\frac{N \text{ prävalente Patienten innerhalb der Stichprobe} \times \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{N \text{ Patienten in der Stichprobe des InGef-Datensatzes}}$$

Für die Extrapolation auf die GKV-Population wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{N \text{ prävalente Patienten innerhalb der Stichprobe} \times \text{Gesamtzahl GKV-Versicherter}}{N \text{ Patienten in der Stichprobe des InGef-Datensatzes}}$$

Zur Angabe der Unsicherheit der Schätzung wurden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) unter Anwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten Binomialverteilung und das daraus resultierende KI gilt als sehr konservativ. Mit diesem Verfahren werden die untere und obere Grenze für ein Konfidenzniveau von 95 % bestimmt [109]. Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel unter Anwendung der Formel BETA.INV verwendet:

$$\text{Untere Grenze des KI: } pL = \text{BETA.INV}(\alpha/2; n; N - n + 1)$$

$$\text{Obere Grenze des KI: } pU = \text{BETA.INV}(1 - \alpha/2; n + 1; N - n)$$

Dabei bezeichnet N die Größe der Stichprobe des jeweiligen Jahres, n: die Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Fälle im jeweiligen Jahr; die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$ ;

### **Repräsentativität**

Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Daten von ca. 8 Millionen Versicherten aus ca. 60 verschiedenen Krankenkassen (das sind mehr als die Hälfte aller gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland). Für wissenschaftliche Forschungsprojekte wurde aus der InGef-Datenbank eine bereinigte Forschungsstichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten gebildet, die so strukturiert ist, dass sie die Gesamtbevölkerung Deutschlands nach Alter und Geschlecht gemäß Statistischem Bundesamt (DESTATIS) repräsentiert [113]. Die rund vier Millionen Versicherten entsprechen 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung [113] und 5,5 % der deutschen GKV-Bevölkerung [114]. Die InGef-Datenbank enthält eine gut verteilte geografische Repräsentation der deutschen Bevölkerung und hat eine gute externe Validität für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Arzneimittelverbrauch gezeigt [107, 108]. Aus diesen Gründen besteht eine hohe Repräsentativität der Ergebnisse für die deutsche Bevölkerung sowie für GKV-Versicherte. Da jedoch keine Daten aus dem Bereich der privaten Krankenversicherung in der Datenbank enthalten sind, kann die Repräsentativität für die Gesamtheit der PKV-Versicherten nicht abgeschätzt werden.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Wölfle J, Holterhus PM, Oppelt PG, Wunsch L, Semler JO, Schönau E, et al. (2019): Endokrinologie interdisziplinär. Pädiatrie:645-701.
2. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) (2022): S2e-Leitlinie 174/002: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Ausführliche Fassung (2. Revision, Aktualisierung 2022). [Zugriff: 07.04.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-)

0021 S2e Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter 2022-04.pdf.

3. Gabreanu GR (2018): An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. *Discoveries (Craiova)*; 6(1):e82.
4. Moller N, Jorgensen JO (2009): Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*; 30(2):152-77.
5. Murray PG, Clayton PE (2000): Disorders of Growth Hormone in Childhood. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman M. R., Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, et al.: *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.
6. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH (2017): Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res*; 26(7):1673-86.
7. Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al. (2021): Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). *Pharmacoecon Open*; 5(3):505-18.
8. Brod M, Højbjjerre 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.
9. Donato J, Jr., Wasinski F, Furigo IC, Metzger M, Frazão R (2021): Central Regulation of Metabolism by Growth Hormone. *Cells*; 10(1):129.
10. 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.
11. Puche JE, Castilla-Cortázar I (2012): Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*; 10(224):1-29.
12. Kaiser U, Ho KKY (2016): Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 176-231.
13. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J (2005): Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*; 64(4):157-65.
14. 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.
15. 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.
16. Ranke MB (2021): Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Frontiers in endocrinology*; 12(720419):1-15.
17. Stieg MR, Renner U, Stalla GK, Kopczak A (2017): Advances in understanding hypopituitarism. *F1000Res*; 6:178.
18. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, Ket JL, van Trotsenburg AS, Koning CC, et al. (2009): Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev*; 35(7):616-32.
19. Mirouliaei M, Shabani M, Bakhshi F, Ordouei M (2013): Radiation-induced hypopituitarism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*; 34(1):8-10.

20. Pollock NI, Cohen LE (2021): Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 12:745932.
21. Norwood KW, Deboer MD, Gurka MJ, Kuperminc MN, Rogol AD, Blackman JA, et al. (2010): Traumatic brain injury in children and adolescents: surveillance for pituitary dysfunction. *Clin Pediatr (Phila)*; 49(11):1044-9.
22. Auble BA, Bollepalli S, Makoroff K, Weis T, Khoury J, Colliers T, et al. (2014): Hypopituitarism in pediatric survivors of inflicted traumatic brain injury. *J Neurotrauma*; 31(4):321-6.
23. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, Cirillo P, Scappaticcio L, Vietri MT, et al. (2020): Impact of Pituitary Autoimmunity and Genetic Disorders on Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Int J Mol Sci*; 21(4):1392.
24. 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.
25. Greulich WW, Pyle SI (1959): *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford, California: Stanford University Press.
26. Tanner JM, Whitehouse RH (1976): Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*; 51(3):170-9.
27. Ibba A, Loche S (2022): Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 13:853290.
28. 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.
29. Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, et al. (2007): Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*; 156(3):353-60.
30. Ciresi A, Giordano C (2018): Glucose Metabolism in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 9:321.
31. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Francis F, Buchfelder M, Schneider HJ, Kann PH, et al. (2012): Variation of the baseline characteristics and treatment parameters over time: an analysis of 15 years of growth hormone replacement in adults in the German KIMS database. *Pituitary*; 15(1):72-80.
32. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML (2011): Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 96(6):1587-609.
33. Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, et al. (2018): Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocrine Development*; 33:46-56.
34. Abbott D, Rotnem D, Genel M, Cohen DJ (1982): Cognitive and emotional functioning in hypopituitary short-statured children. *Schizophr Bull*; 8(2):310-9.
35. Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niijima S-i, Yamashiro Y, et al. (2009): Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. *Journal of Paediatrics and Child Health*; 45(11):636-40.
36. Stabler B (2001): Impact of Growth Hormone (GH) Therapy on Quality of Life along the Lifespan of GH-Treated Patients. *Horm Res*; 56 (suppl 1):55-8.

37. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE (1994): Academic achievement and psychological adjustment in short children. *J Dev Behav Pediatr*; 15(1):1-6.
38. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V D (2023): Kleinwuchs, Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004, Version 3. [Zugriff: 15.09.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l\\_S1\\_Kleinwuchs\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf).
39. 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.
40. 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>.
41. 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>.
42. Novo Nordisk Pharma GmbH (2010): Norditropin® FlexPro®; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 26.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. 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.
44. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A (1997): Adult Height in Growth Hormone (GH)-Deficient Children Treated with Biosynthetic GH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 82(2):418-20.
45. Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke M, Wilton P (1999): Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatrica*; 88(s428):72-5.
46. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB (2006): Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 91(6):2047-54.
47. Root AW, Dana K, Lippe B (2011): Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr*; 75(4):276-83.
48. Flegal KM, Cole TJ (2013): Construction of LMS parameters for the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts. *Natl Health Stat Report*; (63):1-3.
49. 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.
50. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Hägglöf B, Tuvemo T, Aronson AS, et al. (2011): Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr*; 75(4):291-303.
51. Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. (2012): Quality of Life in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency: Association with Growth Hormone Treatment. *Hormone Research in Paediatrics*; 78(2):94-9.

52. Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Meli R, et al. (2014): Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clinical Endocrinology*; 80(6):856-62.
53. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A (2004): Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency: Relation to postprandial dyslipidemia. *The Journal of Pediatrics*; 145(5):657-61.
54. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ, Jr. (2003): Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(9):4095-9.
55. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS, Honda S, Hara T (1998): Long-Term Prospective Study of Body Composition and Lipid Profiles during and after Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency: Gender-Specific Metabolic Effects\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 83(11):3890-6.
56. van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, de Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF (2002): Long-Term Effects of Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density, Body Composition, and Serum Lipid Levels in Growth Hormone Deficient Children: A 6-Year Follow-Up Study. *Hormone Research in Paediatrics*; 58(5):207-14.
57. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J (2005): Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab*; 90(7):3978-82.
58. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, et al. (2006): Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *The Journal of Pediatrics*; 149(3):324-9.
59. Metwalley KA, Farghaly HS, Abd El-Hafeez HA (2013): Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: A single-center prospective case-control study. *Indian J Endocrinol Metab*; 17(5):876-82.
60. Capalbo D, Lo Vecchio A, Farina V, Spinelli L, Palladino A, Tiano C, et al. (2009): Subtle alterations of cardiac performance in children with growth hormone deficiency: results of a two-year prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(9):3347-55.
61. Foster C, Burton A, Scholl J, Scott ML, Gunter V, McCormick K (2014): Lipid patterns in treated growth hormone deficient children vs. short stature controls. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; 27(9-10):909-14.
62. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, et al. (2006): Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*; 91(4):1288-95.
63. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B (2010): Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*; 95(1):167-77.
64. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P (2007): Headache, Idiopathic Intracranial Hypertension and Slipped Capital Femoral Epiphysis during Growth Hormone

- Treatment: A Safety Update from the KIGS Database. *Hormone Research in Paediatrics*; 68 (suppl 5):41-7.
65. 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.
  66. Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bedoin J (2019): Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Parent Burden for Child GHD Treatment: the Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *ESPE Abstracts*; 92(P1-371.)
  67. De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. (2016): Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth. *Growth Horm IGF Res*; 26:32-5.
  68. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. (2011): Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*; 6(1):e16223.
  69. Aydın BK, Aycan Z, Şıklar Z, Berberoğlu M, Öcal G, Çetinkaya S, et al. (2014): Adherence to Growth Hormone Therapy: Results of a Multicenter Study. *Endocrine Practice*; 20(1):46-51.
  70. Fisher BG, Acerini CL (2013): Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr*; 79(4):189-96.
  71. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW (2018): Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect*; 7(8):914-23.
  72. Lass N, Reinehr T (2015): Low Treatment Adherence in Pubertal Children Treated with Thyroxin or Growth Hormone. *Horm Res Paediatr*; 84(4):240-7.
  73. van Dommelen P, Koledova E, Wit J (2019): SUN-258 Prediction of Height Two Years after Start Treatment in Children with Growth Hormone Deficiency. *J Endocr Soc*; 3:1.
  74. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM (2018): Effect of adherence to growth hormone treatment on 0–2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLOS ONE*; 13(10):1-12.
  75. Meinhardt U, Eiholzer U, Seitz L, Bøgelund M, Kappelgaard A-M (2014): Parent preference in Switzerland for easy-to-use attributes of growth hormone injection devices quantified by willingness to pay. *Expert Review of Medical Devices*; 11(1):31-8.
  76. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Ngenla (somatrogen) - Procedure No. EMEA/H/C/005633/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  77. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin) - Procedure No. EMEA/H/C/005367/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  78. 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.
  79. European Medicines Agency (EMA) (2022): EPAR - Summary of risk management plan for somatrogen. [Zugriff: 16.01.2023]. URL:

- [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/ngenla-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/ngenla-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
80. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) (2021): Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB i.V.m. Verfo 5.Kapitel § 7 Abs. 6 - 2021-B-208.
  81. Grimberg A, Feudtner C, Gordon CM (2012): Consequences of Brand Switches During the Course of Pediatric Growth Hormone Treatment. *Endocrine Practice*; 18(3):307-16.
  82. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya®; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  83. 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.
  84. Novo Nordisk A/S (2013): Tresiba®; Fachinformation. Stand: 11/2020 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  85. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2021 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  86. Novo Nordisk A/S (2022): Wegovy®; Fachinformation. Stand: 04/2023 [Zugriff: 09.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  87. Kappelgaard AM, Bojesen A, Skydsgaard K, Sjögren I, Laursen T (2004): Liquid growth hormone: preservatives and buffers. *Horm Res*; 62 (Suppl 3):98-103.
  88. 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.
  89. 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.
  90. Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS (2019): Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*; 14(6):419 - 36.
  91. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
  92. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation - Somapacitan for the treatment of growth hormone deficiency. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency_en.pdf).
  93. Hart D, Bossert E (1994): Self-reported fears of hospitalized school-age children. *J Pediatr Nurs*; 9(2):83-90.
  94. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, et al. (2012): Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*; 30(32):4807-12.

95. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJG, Noel M, et al. (2015): Far From “Just a Poke”: Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. *The Clinical Journal of Pain*; 31:S3-S11.
96. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. (2008): Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clinical Therapeutics*; 30(2):307-16.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Somatrogen (Hormonelle Wachstumsstörung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 30.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5634/2022-04-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Somatrogen\\_D-800.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5634/2022-04-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Somatrogen_D-800.pdf).
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel,  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre). [Zugriff: 30.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5619/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Somatrogen\\_D-800\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5619/2022-09-15_AM-RL-XII_Somatrogen_D-800_BAnz.pdf).
99. PFIZER PHARMA GmbH (2022): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Somatrogen - Modul 3 A. [Zugriff: 30.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5631/2022\\_03\\_29\\_Modul3A\\_Somatrogen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5631/2022_03_29_Modul3A_Somatrogen.pdf).
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel,  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre). [Zugriff: 30.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8822/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Somatrogen\\_D-800\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8822/2022-09-15_AM-RL-XII_Somatrogen_D-800_TrG.pdf).
101. Audí L, Gilabert A, Lloveras G, Martí-Henneberg C, Rodríguez-Hierro F, Vilardell E, et al. (2002): Long-Term GH therapy: epidemiology and auxologic outcome. *Horm Res*; 57(3-4):113-9.
102. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J-P, Heinrichs C, et al. (2004): Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European Journal of Endocrinology*; 151(1):67.
103. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A, Bellone J, Vannelli S, Angeli A, et al. (2006): Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: Data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest*; 29(5):438-42.
104. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. (2006): Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol*; 155(1):61-71.
105. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Eehalt S, Rossner L, Dorn T, et al. (2010): Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr*; 222(2):67-72.
106. Novo Nordisk (2022): Prevalence and Incidence of Growth Hormone Deficiency in Children (GHD) and Adults (AGHD) and the Target Population of Somapacitan in

- Germany: Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Somapacitan - Final Report.
107. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 25(1):106-9.
  108. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J (2022): Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health*; 206:57-62.
  109. Dunnigan K (2008): Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. [Zugriff: 31.01.2023]. URL: <https://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>.
  110. Berglund A, Olsen M, Andersen M, Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Kistorp C, et al. (2017): Evaluation of ICD-10 algorithms to identify hypopituitary patients in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol*; 9:75-82.
  111. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I (2012): Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Services Research*; 47(2):746-55.
  112. Neubauer S, Zeidler J, Lange A, Graf von der Schulenburg J (2014): Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien. Leibniz Universität Hannover, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät;
  113. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2020): Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#414978>.
  114. Bundesgesundheitsministerium (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 24. März 2021. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	1x wöchentlich	52,1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>				
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Somapacitan (Sogroya®)

Das zu bewertende Arzneimittel Somapacitan (Sogroya®) wird entsprechend der Fachinformation einmal pro Woche als subkutane Injektion verabreicht [1].

Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich pro Jahr 52,1 Behandlungen für eine wöchentliche Gabe mit Sogroya®.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	1x wöchentlich	52,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>a</sup>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	52,1	2,59 mg – 10,72 mg	134,94 mg – 558,51 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>				
a: 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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-9 basiert auf den Angaben in der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Die Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patienten. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) beläuft sich das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder und Jugendliche von 3 bis unter 18 Jahre auf eine Spanne von 16,2 kg für Kinder von 3 bis unter 4 Jahren und bis 67 kg für Jugendliche unter 18 Jahren [2].

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Somapacitan (Sogroya®)**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Somapacitan (Sogroya®) [1].

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,16 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Unter Berücksichtigung des beschriebenen durchschnittlichen Körpergewichts der pädiatrischen

Population ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe zwischen 2,59 mg und 10,72 mg. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch pro Patient von 134,94 mg bis 558,51 mg. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungswahl entspricht dies 1,8 bis 7,45 Bündelpackungen à 15 mg Sogroya<sup>®</sup> mit je 5 Pens pro Packung.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Somapacitan (Sogroya®)	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück   5 mg PZN: 18817428 AVP: 2.874,40 €	2.596,63 € [275,77 € <sup>a</sup> ; 2,00 € <sup>b</sup> ]
	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück   10 mg PZN: 18817457 AVP: 5.691,15 €	5.137,61 € [551,54 € <sup>a</sup> ; 2,00 € <sup>b</sup> ]
	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück   15 mg PZN: 18817500 AVP: 8.507,89 €	7.678,58 € [827,31 € <sup>a</sup> ; 2,00 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend <sup>c</sup>		
PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis; a: Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) c: 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.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Für eine Packung Sogroya® mit 5 Pens à 5 mg beträgt der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) zur Markteinführung 2.298,07 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung 2.874,40 € auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung [3].

Für eine Packung Sogroya® mit 5 Pens à 10 mg beträgt der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) zur Markteinführung 4.596,15 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der resultierende

Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung 5.691,15 € auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung [3].

Für eine Packung Sogroya® mit 5 Pens à 15 mg beträgt der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) zur Markteinführung 6.894,22 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung 8.507,89 € auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung [3].

Zur Ermittlung der realen Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von dem Apothekenverkaufspreis (AVP) des zu bewertenden Arzneimittels abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel)

Für die Packungen mit 5 Pens à 5 mg ergeben sich tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 2.596,63 € (2.874,40 € abzgl. 275,77 € Herstellerrabatt und 2,00 € Apothekenabschlag).

Für die Packungen mit 5 Pens à 10 mg ergeben sich tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 5.137,61 € (5.691,15 € abzgl. 551,54 € Herstellerrabatt und 2,00 € Apothekenabschlag).

Für die Packungen mit 5 Pens à 15 mg ergeben sich tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 7.678,58 € (8.507,89 € abzgl. 827,31 € Herstellerrabatt und 2,00 € Apothekenabschlag). Diese Packung wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen, da es sich um die wirtschaftlichste Packungsgröße handelt.

### 3.3.3.1 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	7.678,58 €	1,80 – 7,45 <sup>a</sup>	13.815,20 € - 57.181,05 €
<b>Summe: 13.815,20 € - 57.181,05 €</b>				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>b</sup>				
<p>a: Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgte unter Verwendung der ungerundeten Anzahl an Packungen.</p> <p>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.</p>				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstums-hormonmangels	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>				
a: 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.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend den Vorgaben des G-BA gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Da es sich bei Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **Kosteneinsparungen, die sich durch die geringere Applikationshäufigkeit von Sogroya<sup>®</sup> ergeben**

Im Vergleich zu der einmal täglichen Gabe von rekombinantem Wachstumshormon ist der Verbrauch an Einweg-Injektionsnadeln unter der einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>) geringer. Durch die wöchentliche Gabe werden für Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>) rund 313 Nadeln pro Patient und Jahr weniger verbraucht. Die Kosten für eine Nadel belaufen sich auf 0,23 €<sup>2</sup>. Somit entspricht dies einer Einsparung von 71,99 € pro Patient und Jahr.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

---

<sup>2</sup> Zur Berechnung wurden die Einmalnadeln MAXFINE Penkanülen 31 G 0,25x6 mm (100St) (PZN: 8844275) herangezogen.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der vorab genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstums-hormonmangels	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>a</sup>			
a: 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.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Somapacitan (Sogroya®)	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	13.815,20 € - 57.181,05 €	entfällt	entfällt	13.815,20 € - 57.181,05 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend <sup>a</sup>					
a: 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.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Somapacitan ist zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen. Die Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen erfolgt fast ausschließlich ambulant unter Betreuung eines Kinderendokrinologen [4]. Die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon zur Behandlung einer Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels bei Kindern muss bis zum Erreichen des Erwachsenenalters durchgeführt werden, für Patienten mit einem bis ins Erwachsenenalter persistierenden Wachstumshormonmangel auch darüber hinaus [4].

Zur Behandlung des Wachstumshormonmangels sind in Deutschland neben Somapacitan auch mehrere einmal tägliche rekombinante Wachstumshormonpräparate und zwei einmal wöchentlich zu verabreichende Wachstumshormon-Analoga zugelassen. Die Zulassung der beiden einmal wöchentlich zu verabreichenden Präparate, Somatrogon und Lonapegsomatropin, ist allerdings auf die Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen (wie bei Somapacitan ab einem Alter von 3 Jahren) beschränkt [5, 6]. Aufgrund der Einschränkung der Zulassung dieser Präparate auf die pädiatrische Patientengruppe sind sie, anders als Somapacitan, für eine Fortführung der Therapie bei Patienten mit bis ins Erwachsenenalter persistierendem Wachstumshormonmangel nicht geeignet.

Die einmal tägliche Wachstumshormon-Ersatztherapie führt auf Dauer häufig zu einer unzureichenden Therapieadhärenz und -persistenz bei Patienten mit Wachstumshormonmangel [7-9]. Langwirksame Präparate wie Somapacitan reduzieren die Applikationsfrequenz von einer einmal täglichen auf eine einmal wöchentliche Anwendung. In den zulassungsrelevanten Studien zeigte Somapacitan Vorteile hinsichtlich einer Reduktion der Therapiebelastung und einer Verbesserung der Therapieadhärenz gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon. In Studien mit anderen langwirksamen Wachstumshormonpräparaten wurden, anders als unter Somapacitan, Reaktionen wie Rötung und Schmerzen an der Einstichstelle häufiger berichtet [10, 11]. Das Auftreten von Injektionsschmerzen und anderen lokalen Reaktionen an der

Einstichstelle kann trotz einer geringeren Applikationsfrequenz insbesondere in der pädiatrischen Population eine mangelnde Therapieadhärenz begünstigen.

Aufgrund der Vorteile der einmal wöchentlichen Gabe ist es denkbar, dass langwirksame Präparate wie Somapacitan bei therapienaiven Patienten bevorzugt eingesetzt werden. Therapiewechsel bei bereits eingestellten Patienten sind selten und sollten nicht ohne triftigen Grund erfolgen [12]. Aufgrund der hohen Bedeutung der Therapieadhärenz für den Erfolg einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie wird es einen relevanten Anteil von therapieerfahrenen Patienten geben, die mit den bisher zugelassenen Wachstumshormonpräparaten nicht optimal behandelt werden können. Daher sind Therapieumstellungen auf Somapacitan auch bei therapieerfahrenen Patienten bei Nicht-Adhärenz denkbar.

Bei der Auswahl der Wachstumshormonpräparate, die sich zum Teil erheblich in der Applikation und der Art der Injektionshilfe unterscheiden, spielen Patientenpräferenzen und die Einfachheit der Anwendung eine wichtige Rolle und sind ein weiterer Bestandteil der Strategie zur Verbesserung der Therapieadhärenz bei Wachstumshormongabe. Gegenüber anderen zugelassenen Präparaten bietet Somapacitan den Patienten eine wesentlich höhere Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung, da es gebrauchsfertig vorliegt und nach Anbruch bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur von bis zu 30° C stabil bleibt [1].

In den zulassungsrelevanten Studien mit Somapacitan wurden unter der Behandlung mit Somapacitan keine Therapieabbrüche berichtet.

Die Anwendung von Somapacitan ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Somapacitan oder einen der anderen Inhaltsstoffe sowie Patienten mit nachgewiesenem Tumorwachstum [1]. Auch 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 [1]. Insgesamt wird kein relevanter Anteil von Patienten erwartet, bei welchen die Behandlung mit Somapacitan nicht durchführbar ist.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte ist davon auszugehen, dass Somapacitan eine wichtige therapeutische Option im vorliegenden Indikationsgebiet darstellt und das Potenzial hat, einen signifikanten Beitrag zur Patientenversorgung zu leisten [13]. Da Somapacitan neu in der Regelversorgung ist, kann der Versorgungsanteil nicht quantifiziert werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die auf Basis der zu erwartenden Versorgungsanteile für Somapacitan in der Zielpopulation entstehenden Änderungen der Jahrestherapiekosten nicht quantifizierbar.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### **Angaben zur Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer für Somapacitan wurden der Fachinformation entnommen.

#### **Angaben zum Verbrauch**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Angaben aus der Fachinformation von Somapacitan ermittelt.

#### **Angaben zu Kosten der Arzneimittel**

Die Preise für Somapacitan entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmens und den am 09.10.2023 bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) eingereichten und ab dem 01.11.2023 gültigen Packungspreisen.

#### **Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

#### **Angaben zu Versorgungsanteilen**

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Somapacitan, den Studienberichten der bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. [Zugriff: 08.02.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_orientation?p\\_uid=gast&p\\_aid=76685446&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=223&p\\_ansnr=35489174&p\\_version=2&D.000=3&D.002=2&D.003=1&D.100=1](https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=76685446&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=35489174&p_version=2&D.000=3&D.002=2&D.003=1&D.100=1).
3. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. [Zugriff: 13.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
4. 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.
5. 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>.
6. 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>.
7. De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. (2016): Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth. *Growth Horm IGF Res*; 26:32-5.
8. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. (2011): Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*; 6(1):e16223.
9. Aydın BK, Aycan Z, Şıklar Z, Berberoğlu M, Öcal G, Çetinkaya S, et al. (2014): Adherence to Growth Hormone Therapy: Results of a Multicenter Study. *Endocrine Practice*; 20(1):46-51.
10. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Ngenla (somatrogen) - Procedure No. EMEA/H/C/005633/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf).
11. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin) - Procedure No. EMEA/H/C/005367/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf).

12. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) (2021): Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB i.V.m. VerfO 5.Kapitel § 7 Abs. 6 - 2021-B-208.
13. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende ausgewählte Abschnitte der Fachinformation von Somapacitan beschreiben Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Somapacitan [1]:

#### 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 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 Östrogentherapie*

Frauen, die eine orale Östrogentherapie 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.

#### *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.

#### *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.

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 $\beta$ 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.

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***

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sogroya<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

*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.

### *Vor und nach Anbruch*

Falls eine Kühlung nicht möglich ist (z.B. während einer Reise), darf Sogroya<sup>®</sup> vorübergehend über einen Zeitraum von bis zu insgesamt 72 Stunden (3 Tage) bei einer Temperatur bis zu 30°C aufbewahrt werden. Sogroya<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Laut Angaben aus Annex IIb des EPAR ist Sogroya<sup>®</sup> ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EPAR zu Sogroya<sup>®</sup> enthält keinen Annex IV. Folgende Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels entstammen dem Annex IId des EPAR von Sogroya<sup>®</sup> [1]:

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben wurden aus der Zusammenfassung des Riskmanagement-Plan (RMP) im EPAR zu Somapacitan entnommen [3]:

Tabelle 3-16: Übersicht der Maßnahmen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
keine	N/A	N/A
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Neoplasien	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3 der Fachinformation</li> </ul> <p>Kontraindikation bei jeglicher Evidenz einer Tumoraktivität</p> <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> </ul> <p>Besondere Warnung zu Neoplasien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> </ul> <p>Informationen zu Tumoren</p> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte</p>	keine
Typ-2-Diabetes mellitus	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> </ul> <p>Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit von der Indikation GHD und AGHD, vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration</p> <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische</i></p>	keine

<b>Tabelle 3-16: Übersicht der Maßnahmen</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
	<p><i>klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation Besondere Warnung zur Einschränkung im Glukosemetabolismus</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage Informationen zu erhöhtem Blutzucker</li> </ul> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte</p>	
Medikationsfehler (falsche Dosierungshäufigkeit)	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation Information zur Einleitung und Überwachung der Therapie mit Somapacitan durch qualifizierte und erfahrene Ärzte. Darüber hinaus enthält Abschnitt 4.2 klare Anweisungen zur einmal wöchentlichen Anwendung, zur Änderung des Tags der Anwendung und zu den Schritten, die zu befolgen sind, wenn eine Einnahme vergessen wurde.</li> <li>• Abschnitt 5.1 der Fachinformation Information zur Erhaltungsdosis</li> </ul> <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 5 zur Etikettierung Der Begriff "Einmal wöchentlich" wird auf dem Karton (auf der Innen- und Außenverpackung bei Bündelpackungen) und dem Etikett des Fertigpens aufgedruckt.</li> <li>• Abschnitt 3 der Packungsbeilage Informationen darüber, wie und wann Somapacitan anzuwenden ist</li> </ul> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p>	keine

<b>Tabelle 3-16: Übersicht der Maßnahmen</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
	Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte	
<b>Fehlende Informationen</b>		
Patient mit Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse >2 (nur für AGHD)	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> </ul> <p>Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration</p> <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <p>keine</p> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte</p>	keine
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> </ul> <p>Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> </ul> <p>Unter "Spezielle Populationen" sind Informationen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung enthalten</p> <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <p>keine</p> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche</p>	keine

<b>Tabelle 3-16: Übersicht der Maßnahmen</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
	Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte	
Langzeitsicherheit	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i> keine  <i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i> keine  <i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i> Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte	keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Angaben in Abschnitt 3.4 liegen die Fachinformation und der EPAR von Somapacitan zugrunde [1, 3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Produktinformation. [Zugriff: 31.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sogroya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sogroya-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Sogroya: EPAR - CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. EMA/268297/2023. [Zugriff: 01.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/sogroya-h-c-5030-x-0006-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/sogroya-h-c-5030-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie	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. S. 1 der Fachinformation, Abschnitt 4.2	nein
2	Monitoring von Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus	Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus sollten auf verringerte Cortisol-Serumspiegel und/oder die Notwendigkeit einer Glucocorticoid-Dosissteigerung überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5. S. 2 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
3	Kontrolle des Blutzuckerspiegels	Der Blutzuckerspiegel sollte bei allen Patienten unter Wachstumshormontherapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus, wie Übergewicht oder einer familiären Disposition.	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		S. 2 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	
4	Monitoring von Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Glukosetoleranz	Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder eingeschränkter Glukosetoleranz sollten während der Wachstumshormontherapie engmaschig überwacht werden. S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
5	Monitoring von Tumor-Rezidiven	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. S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
6	Fundoskopie	Bei schweren und wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems empfohlen. S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
7	Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension	Bei Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension erfolgen. S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
8	Überwachung der Schilddrüsenfunktion	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 S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
9	Nachweis von Antikörpern	Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sollte auf das Vorhandensein von Anti-Somapacitan-Antikörpern getestet werden. S. 3 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Somapacitan mit Stand vom Juli 2023 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen*

*Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.