

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somapacitan (Sogroya[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 B

*Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel
(AGHD)*

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
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
Tabelle 3-2: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der prävalenten bzw. inzidenten Fälle des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen im Jahr 2020	35
Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2020	36
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Deutschland bis zum Jahr 2028.....	40
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-10: Beobachteter Somapacitan-Verbrauch in der Studie REAL JP	64
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen.....	86
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
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.....	30
Abbildung 3-3: Algorithmus zur Identifikation inzidenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes.....	30
Abbildung 3-4: Prädefinierter Algorithmus zur Identifikation der Zielpopulation von Somapacitan innerhalb des InGef-Datensatzes.	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i>)
AM-Nutzen-V	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AO-AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit Beginn im Erwachsenenalter (engl.: <i>adult-onset adult growth hormone deficiency</i>)
ApoB	Apolipoprotein B
ApU	Vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegter Abgabepreis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
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>)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CRP	C-reaktives Protein
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
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>)
GHRH	Somatoliberin (engl.: <i>growth hormone releasing hormone</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	<i>high density lipoprotein</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>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IL-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media-Dicke (engl.: <i>intima media thickness</i>)
ISS	Idiopathischer Kleinwuchs (engl.: <i>idiopathic short stature</i>)
IU	<i>International Unit</i>
kDA	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
KIMS	<i>Pfizer International Metabolic Database</i> (ursprünglich: <i>Kabi International Metabolic Study</i>)
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MW	Mittelwert
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (engl.: <i>nonalcoholic fatty liver disease</i>)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NS	Noonan-Syndrom
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PKV	Private Krankenversicherung
PWS	Prader-Willi-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer

Q	Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>
SF-36	Short Form-36
SGA	<i>Small for gestational age</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	standardisierte Sterberate (engl.: <i>standardized mortality ratio</i>)
sog.	sogenannte
TBI	Schädel-Hirn-Trauma (engl.: <i>Traumatic brain injury</i>)
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
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 Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (*adult growth hormone deficiency*, AGHD) 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 der als bewertungsrelevant eingeschlossenen zulassungsbegründenden Studie REAL JP wurde als Studienkomparator das einmal täglich verabreichte Wachstumshormon-Präparat Norditropin® eingesetzt [5].

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 30. Januar 2020 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Dieses wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2019-B-275 geführt [6].

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 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) recherchiert. Informationen zum Studienkomparator in der Studie REAL JP entstammen dem Studienbericht [5].

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®; 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.
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.
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.
5. Novo Nordisk (2019): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4244 (REAL JP).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-275.

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 chronische Erkrankung, die durch einen pathologisch niedrigen Serumspiegel an Wachstumshormon und konsekutiv auch dessen peripherem Zielhormon *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) charakterisiert ist [1-3]. Wachstumshormon ist ein aus 191 Aminosäuren bestehendes 22 kDa-Polypeptid, welches durch die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) sezerniert wird [4]. Wachstumshormon spielt eine überlebenswichtige Rolle im Stoffwechsel, insbesondere in Zeiten von Nährstoffmangel [4]. Es fungiert als Antagonist zu Insulin, dem primären anabolen Hormon im genährten Zustand.

Das klinische Bild eines unbehandelten Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen ist gekennzeichnet durch Veränderungen der Körperzusammensetzung und Dysregulation zahlreicher metabolischer Prozesse im Organismus [5]. Aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen psychosozialen Probleme, des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie osteoporotischer Veränderungen und Knochenbrüche, handelt es sich um eine den Patienten stark belastende, zu chronischer Behinderung führende und teilweise lebensbedrohliche Erkrankung [6].

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

Wachstumshormon wird verstärkt im Nüchternzustand sezerniert und hat eine anabole und lipolytische Wirkung auf den Körper. Wachstumshormon fördert die Lipolyse und Energiegewinnung aus Fettsäureoxidation, verringert den Glukoseverbrauch und den für die Glukoneogenese notwendigen Proteinabbau [4]. Infolgedessen schützt Wachstumshormon die fettfreie Körpermasse und die Glykogenreserven des Körpers. Wachstumshormon erhöht die Insulinresistenz, wodurch der Blutglukosespiegel aufrechterhalten und Hypoglykämien vorgebeugt werden kann [4, 7].

Wachstumshormon führt zur Zunahme der Proteinspeicher und der fettfreien Masse, wobei die Körperfettmasse reduziert wird [4]. Wachstumshormon induziert die hepatische Aufnahme von

Cholesterin, fördert die Aufspaltung von Triglyzeriden in Glycerin und Fettsäuren sowie die Überführung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe in die Leber und die Muskeln, wo sie zur Energiegewinnung zur Verfügung stehen [7]. Außerdem stimuliert Wachstumshormon die Produktion seines peripheren hormonellen Mediators IGF-1, das eine Insulin-ähnliche Wirkung entfaltet. Als Antwort auf Wachstumshormonstimulation wird IGF-1 überwiegend in der Leber in Anwesenheit ausreichender Nährstoffe und eines erhöhten portalvenösen Insulinspiegels gebildet und in den Blutkreislauf entlassen, um seine endokrine Wirkung zu entfalten [4]. Die IGF-1-Produktion wird auch in anderen peripheren Zielgeweben, wie Fett, Knochen und Skelettmuskeln durch Wachstumshormon lokal stimuliert, wo es autokrin bzw. parakrin wirkt [4, 8, 9]. IGF-1 inhibiert seinerseits die Sekretion von Wachstumshormon in der Hypophyse über negative Rückkopplung. Dieses System der Wechselwirkung von GH und IGF-1 wird als GH/IGF-1-Achse bezeichnet (siehe Abbildung 3-1).

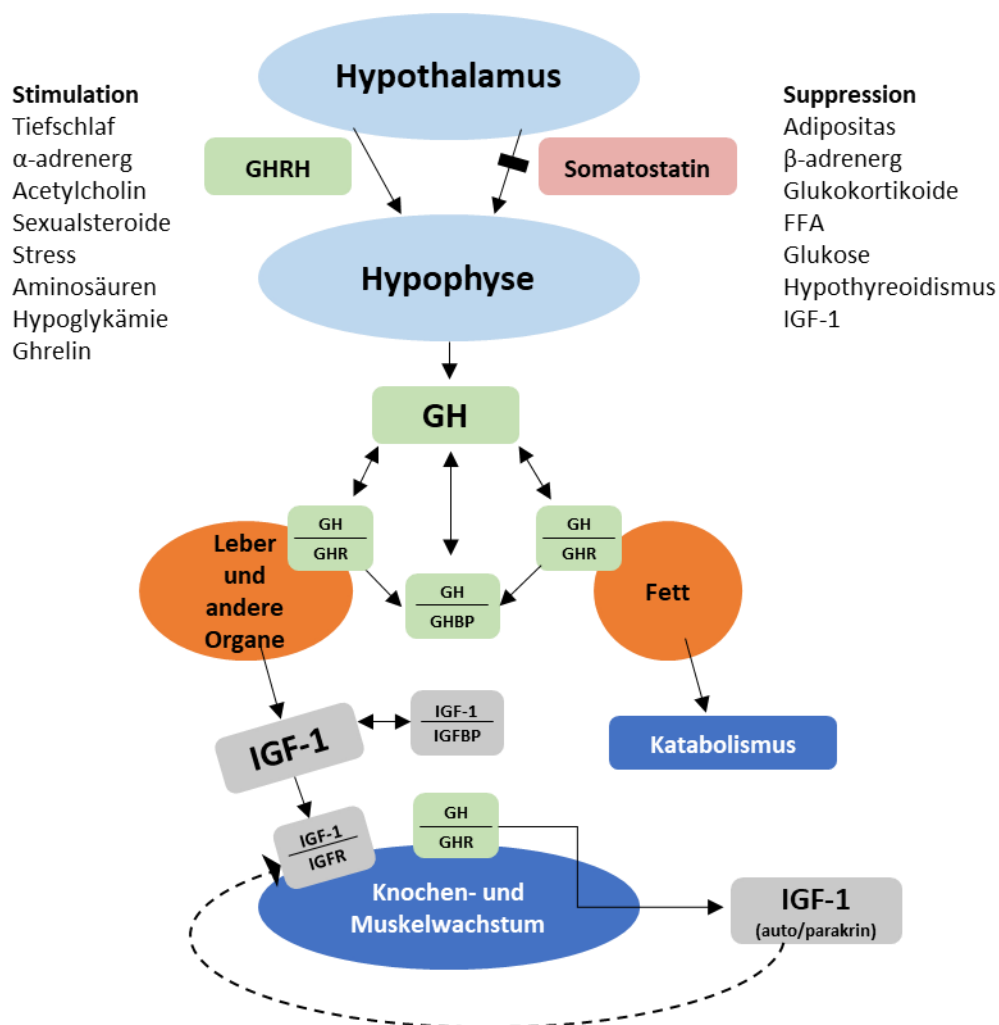


Abbildung 3-1: Vereinfachte Darstellung der Funktion der GH/IGF-1-Achse.

Quelle: modifiziert nach [10])

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

IGF-1 und Insulin fördern gemeinsam den Aufbau von Glukose-, Fett- und Proteinreserven [4]. Im genährten Zustand sind die Wachstumshormon-induzierte Stimulation von IGF-1 und Insulin wichtig für die Speicherung von Glukose und das Anlegen von Glykogenreserven [4]. Über IGF-1 werden zahlreiche weitere Funktionen in Knochen, Muskeln, Herz, Niere, Leber, dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem gesteuert, die in Folge eines Wachstumshormonmangels betroffen sein können [9].

Die körpereigene Wachstumshormonsekretion variiert altersabhängig – die Sekretion von Wachstumshormon und der Serumspiegel von IGF-1 sind im Kindes- und Jugendalter hoch, erreichen ein Maximum während der Pubertät und verringern sich allmählich mit steigendem Alter [4, 11].

Die Sexualhormone Testosteron und Östrogen stehen in unterschiedlicher Wechselwirkung mit Wachstumshormon. Studien bei hypophyseninsuffizienten Männern haben gezeigt, dass Testosteron die Wirkung des Wachstumshormons verstärkt, indem es die Fettoxidation und Proteinsynthese stimuliert [12]. Orale Östrogene (Kontrazeptiva) hingegen schwächen die Wirkung des Wachstumshormons auf die IGF-1-Produktion in der Leber ab, so dass Frauen, die orale Östrogene als Ersatztherapie oder zu Verhütungszwecken einnehmen, tendenziell weniger empfindlich gegenüber Wachstumshormon sind [12]. Frauen benötigen mehr exogenes Wachstumshormon als Männer, um einen vergleichbaren IGF-1-Spiegel zu erreichen, und selbst bei höheren Dosen können die Auswirkungen von rekombinantem Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung bei Frauen abgeschwächt sein [5].

Die Ätiologie des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen

Ein Wachstumshormonmangel wird durch angeborene oder erworbene Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse verursacht. Ein Wachstumshormonmangel kann entweder isoliert oder in Kombination mit anderen Hypophysenhormondefiziten auftreten, was als Hypophyseninsuffizienz oder Hypopituitarismus bezeichnet wird. Dabei ist Wachstumshormon oft das erste Hypophysenhormon, das in Folge einer Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus ausfällt. Es ist daher bei mehreren Hypophysenhormondefiziten fast immer betroffen [13].

Als angeborene Ursachen wurden genetische Mutationen in bestimmten Transkriptionsfaktoren und Genen, die für das Wachstumshormon oder damit assoziierte Rezeptoren codieren, identifiziert [14]. Ein angeborener Wachstumshormonmangel ist oft mit strukturellen Defekten in der hypothalamischen bzw. der hypophysären Gehirnregion assoziiert. Solche Veränderungen gehen gewöhnlich mit weiteren Hypophysenhormondefiziten einher [14].

Erworbene Störungen der Wachstumshormonsekretion sind häufig neoplastisch bedingt, z. B. in Folge von Tumoren in der hypothalamischen oder der hypophysären Gehirnregion sowie deren Behandlung durch Resektion bzw. Bestrahlung. Über die Hälfte aller Fälle von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen werden durch ein Hypophysenadenom bzw. dessen Therapie verursacht [15]. In etwa 30 – 60 % aller Makroadenome fallen ein oder mehrere Hypophysenhormone aus [14]. Mechanistisch ist der Ausfall vermutlich auf eine Durchblutungsstörung mit Kompression der langen portalen Blutgefäße, die eine Verbindung

zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse herstellen, entweder durch den Tumor selbst oder den erhöhten Druck in der Sella turcica, der die Hypophyse umgebenden knöchernen Struktur, zurückzuführen [14, 16]. In rund der Hälfte der Fälle ist die Funktion mindestens eines Hypophysenhormons nach der Operation wiederhergestellt. Eine erfolgreiche Operation führt in der Regel zur sofortigen Besserung der Hypophysenfunktion [14]. In Abhängigkeit von der Tumorgroße, dem Infiltrationsgrad und der chirurgischen Erfahrung kann eine Hypophyseninsuffizienz auch die Konsequenz des chirurgischen Eingriffs sein [14]. Eine durch Strahlentherapie verursachte Hypophyseninsuffizienz tritt meist mit zeitlicher Verzögerung und progredient über die Zeit auf [14]. 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 [17].

Ein Schädel-Hirn-Trauma (engl.: *traumatic brain injury*, TBI) kann eine weitere Ursache des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen darstellen. Ein TBI als Ursache des Wachstumshormonmangels kann durch ein einmaliges Ereignis, z. B. ein Geburtstrauma, eine Kopfverletzung, oder auch durch wiederholte Erschütterungen, z. B. bei Kontaktsportarten wie Boxen, bedingt sein [16]. Typischerweise kommt es dabei zu einer Disruption des Hypophysenstiels oder Schädelfrakturen mit Beteiligung der Sella turcica sowie zu sekundären Effekten wie Gehirnschwellung und Nekrose [16]. In einer klinischen Studie bei Erwachsenen mit TBI wurde bei einem signifikanten Teil der Personen ein Wachstumshormonmangel festgestellt [18]. Das Vorliegen eines nachgewiesenen Wachstumshormonmangels war assoziiert mit einer höheren Behinderung, einer geringeren Autonomie und Lebensqualität sowie einer höheren Prävalenz von depressiven Symptomen [18, 19].

Auch infiltrative/entzündliche Erkrankungen, Infektionen des zentralen Nervensystems und Hirnblutungen können weitere erworbene Ursachen eines Wachstumshormonmangels darstellen [5, 20]. Kann eine Krankheitsursache nicht abschließend festgestellt werden, spricht man vom idiopathischen Wachstumshormonmangel. Ein idiopathischer Wachstumshormonmangel stellt die häufigste Ätiologie bei Kindern mit Wachstumshormonmangel dar, tritt aber nur in sehr seltenen Fällen erstmalig im Erwachsenenalter auf [14].

Diagnose und Unterteilung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen

Da die physiologische Sekretion von Wachstumshormon in Pulsen erfolgt, hat das Ergebnis einer Messung des basalen Serumspiegels des Wachstumshormons keine Aussagekraft [20]. Bei Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen wird die Diagnose durch den sogenannten Wachstumshormon-Stimulationstest bestätigt [20]. Dabei wird die Sekretion von Wachstumshormon ins Blut nach Stimulation durch die Gabe von Insulin (im Rahmen eines Insulintoleranztests), Somatoliberin (engl.: *growth hormone releasing hormone*, GHRH) zusammen mit Arginin (im Rahmen eines GHRH + Arginin-Tests) oder Glukagon (im Rahmen eines Glukagontests) gemessen.

In der Klinik kann die Unterteilung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Abhängigkeit davon, ob der Wachstumshormonmangel im Kindesalter erstmalig auftritt und

bis in das Erwachsenenalter persistiert (sog. *childhood-onset adult growth hormone deficiency*, CO-AGHD) oder im Erwachsenenalter erstmalig auftritt (sog. *adult-onset adult growth hormone deficiency*, AO-AGHD), aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie sinnvoll sein. Eine wissenschaftlich anerkannte Einteilung nach Krankheitsstadien ist für den Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen nicht etabliert. Die klinische Ausprägung korreliert jedoch invers mit der im Wachstumshormon-Stimulationstest gemessenen Konzentration des Wachstumshormons und ist umso deutlicher, je mehr zusätzliche Hypophysenhormondefizite bestehen [21].

Bei den meisten pädiatrischen Patienten mit Wachstumshormonmangel besteht nach Abschluss des Längenwachstums kein weiterer Bedarf zur Substitution des Wachstumshormons. In etwa 20 % der Fälle kann ein Wachstumshormonmangel jedoch auch bis in das Erwachsenenalter persistieren [22]. In der Regel liegt bei CO-AGHD eine organische Ursache vor oder der Wachstumshormonmangel ist idiopathisch [14]. Junge Erwachsene, bei welchen in der Kindheit ein Wachstumshormonmangel in Folge einer organischen Ursache wie einer Hirnläsion, einer Hypophysenoperation, einer Hochdosisbestrahlung mit Schädigung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder einer Kombination dieser Faktoren diagnostiziert wurde, kehren viel seltener zu einem normalen Wachstumshormonstatus zurück als Patienten mit idiopathischem Wachstumshormonmangel [14]. Prädiktive Faktoren für die Persistenz eines Wachstumshormonmangels bis in das Erwachsenenalter sind multiple Hypophysenhormondefizite, niedrige IGF-1-Spiegel und das Vorhandensein von strukturellen Defiziten im Hypothalamus bzw. der Hypophyse [23]. Liegen solche Risikofaktoren vor, empfehlen die Leitlinien eine erneute Diagnostik nach Maßgabe der diagnostischen Kriterien für Erwachsene. Bei Nachweis eines fortbestehenden Wachstumshormonmangels wird eine Fortführung der Wachstumshormon-Substitutionstherapie empfohlen [5]. Bei bekannten Mutationen, embryopathischen Läsionen, die mehrere Hypophysenhormondefizite bedingen, und irreversiblen strukturellen Schädigungen wird eine Substitutionstherapie auch ohne eine weitere Testung empfohlen [14].

Manifestiert sich ein Wachstumshormonmangel erstmalig im Erwachsenenalter, liegt diesem fast ausschließlich eine organische Ursache zugrunde, am häufigsten ein Hypophysenadenom oder die Behandlung des Tumors durch Resektion bzw. Bestrahlung [14].

Das klinische Bild eines unbehandelten Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen

Veränderungen der Körperzusammensetzung

Ein Ausfall des Wachstumshormons führt bei Erwachsenen zu einer Zunahme der Körperfettmasse bei gleichzeitiger Abnahme der fettfreien Körpermasse [3]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass der alters-, geschlechts- und körpergrößenadjustierte Anteil der Körperfettmasse um etwa 7 % erhöht ist [24]. Das Körperfett lagert sich verstärkt in der zentralen Körperregion an, insbesondere in Ansammlungen von viszeralem Fett und Körperstammfett [3]. Dabei schließt ein normaler Body-Mass-Index das Vorliegen einer abdominellen Fettsucht nicht aus [4].

Die genannten Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel resultieren in einer milden bis moderaten Muskelkraftreduktion und einer verringerten körperlichen Leistungsfähigkeit [7]. Diese Effekte sind überwiegend auf eine geringere Muskelmasse zurückzuführen, allerdings konnte in Studien bei Patienten mit Wachstumshormonmangel auch eine gegenüber adjustierten Kontrollen reduzierte Sauerstoffaufnahme gezeigt werden [7].

Es wurde zudem berichtet, dass der Anteil des extrazellulären Wassers und der Gesamtkörperwasseranteil bei AO-AGHD reduziert sind [7].

Stoffwechselstörungen

Die Veränderungen der Körperzusammensetzung sind insbesondere auf metabolische Veränderungen im Protein-, Fett- und Glukosestoffwechsel zurückzuführen. Typischerweise ist bei Wachstumshormonmangel eine Dyslipidämie mit erhöhten Werten des Serum-Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride, bei gleichzeitig verringertem Serumspiegel an HDL-Cholesterin nachweisbar [1]. In Folge einer abdominellen Fettsucht bei Wachstumshormonmangel kommt es zu überhöhten Nüchtern-Insulinspiegeln, die auf eine Insulinresistenz hindeuten und mit einer verringerten Glukosetoleranz einhergehen [7].

IGF-1 übernimmt auch eine kritische Funktion in der Erhaltung des Knochens. Bei geringen Konzentrationen dieses Effektors nehmen die Knochenmineralisierung und die Knochendichte ab und der Knochenumsatz verlangsamt sich [25]. Erwachsene mit Wachstumshormonmangel tragen deshalb ein erhöhtes Risiko, eine Osteopenie oder eine Osteoporose zu entwickeln [5]. Bei etwa 20 % der Patienten mit AO-AGHD und 35 % der Patienten mit CO-AGHD ist die Knochendichte so stark beeinträchtigt, dass die klinische Schwelle für eine Diagnose der Osteoporose überschritten wird [14]. Auch die Inzidenz von Knochenfrakturen ist bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel signifikant erhöht [26-28].

Eingeschränkte Lebensqualität und psychosoziales Wohlbefinden

Erwachsene mit Wachstumshormonmangel leiden oft an einer signifikant reduzierten Lebensqualität und schlechterem psychologischen Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung [2]. Die am stärksten vom Wachstumshormonmangel beeinträchtigten Domänen der Lebensqualität sind Energie und Vitalität [29]. In einer Studie berichteten Patienten mit Wachstumshormonmangel von reduzierter Energie, größerer emotionaler Labilität, mehr Schwierigkeiten mit sexuellen Beziehungen und einem stärkeren Gefühl der sozialen Isolation als Patienten der Kontrollgruppe [30]. Patienten mit multipler Hypophysenhormondefizienz waren zudem stressanfälliger und weniger durchsetzungsfähig als Personen in einer nach Körpergröße, Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status adjustierten Kontrollgruppe [31].

Ein Wachstumshormonmangel in Folge eines Hirntraumas kann die damit zusammenhängende Behinderung und Einbußen der Lebensqualität verstärken sowie die selbstständige Lebensführung der Patienten zusätzlich beeinträchtigen [18]. Bei Patienten mit einem stärker ausgeprägten Wachstumshormonmangel treten zudem häufiger Symptome von Depression auf [18].

Komplikationen des Wachstumshormonmangels

Typ-2-Diabetes mellitus und Lebererkrankungen

Neben Übergewicht sind unter anderem auch eine abnorme Körperfettverteilung und ein größerer Bauchumfang mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert [32]. Ergebnisse der KIMS-Studie bei etwa 6000 hypophyseninsuffizienten Erwachsenen zeigten, dass die Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus bei therapienaiven Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, was überwiegend auf negative Veränderungen der Körperzusammensetzung zurückzuführen ist [33].

Auch die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) sind bei Patienten mit Wachstumshormonmangel gegenüber alters-, geschlechts- und BMI-adjustierten Kontrollen nachweislich erhöht [34, 35]. Erhöhtes viszerales Fett und metabolisches Syndrom sind als Risikofaktoren für die Entwicklung der NAFLD identifiziert [34]. Das gesteigerte Risiko für NASH wird insbesondere auf die wichtige regulatorische Funktion der GH/IGF-1-Achse hinsichtlich Lipogenese und Fibrosierung in der Leber zurückgeführt [34].

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Wachstumshormonmangel

Hypophyseninsuffiziente Patienten ohne eine Wachstumshormontherapie tragen nachweislich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und ein damit assoziiertes erhöhtes Mortalitätsrisiko [5, 36, 37]. In einer retrospektiven Studie bei 1411 Erwachsenen mit unbehandeltem Wachstumshormonmangel wurde gezeigt, dass das relative Risiko (RR) einen Myokardinfarkt (RR: 1,4; 95 %-KI: 1,10 - 1,75) bzw. ein zerebrovaskuläres Ereignis (RR: 2,74; 95 %-KI: 2,21 - 3,35) zu erleiden gegenüber der Normalbevölkerung statistisch signifikant erhöht war [37]. Dies galt insbesondere für die Subgruppe der Frauen, deren RR noch höher lag (RR: 1,87 (95 %-KI: 1,27 - 2,65) bzw. 3,46 (95 %-KI: 2,53 - 4,61)).

Ein Wachstumshormonmangel führt zu einer Anhäufung gleich mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren [36, 38, 39]. Hierzu gehören insbesondere

- Abdominelle Fettsucht
- Bluthochdruck
- Insulinresistenz
- Ungünstiges metabolisches Profil mit Dyslipidämie
- Klinisch stumme chronische Entzündung
- Koagulationsstörungen

Das gleichzeitige Vorliegen von abdominaler Fettsucht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen wie Dyslipidämie und Insulinresistenz wird unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst [5]. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Wachstumshormonmangel ist höher als in der Normalbevölkerung [39, 40]; bei gleichzeitiger moderater bis schwerer Fettleibigkeit ist das Risiko eines metabolischen

Syndroms sogar um mehr als das Doppelte (Odds-Ratio: 2,17; 95 %-KI: 1,11 - 4,25) erhöht [41].

Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen erhöhte Serumspiegel der Entzündungsmarker Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP), die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind [42]. Der Serumspiegel des CRP und der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF alpha ist bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel um ein Vielfaches erhöht und zeigt das Vorliegen eines Entzündungszustands an [36, 43].

Die durch den Wachstumshormonmangel bedingte Abnahme des IGF-1-Spiegels ist verantwortlich für die Beeinträchtigung der endothelialen und gefäßerweiternden Funktion bei Wachstumshormonmangel und steht im Zusammenhang mit einer verringerten arteriellen Dilatationsfähigkeit und mit einer Zunahme der Thrombozytenaggregation [36]. In Folge dessen kommt es zu vorzeitiger Bildung atherosklerotischer Plaques und einem erhöhten Thromboserisiko [44]. Als eine weitere kardiovaskuläre Komplikation zeigen junge Erwachsene mit Wachstumshormonmangel eine verringerte linksventrikuläre Masse und Auswurfraction sowie ein abnormales diastolisches Füllungsmuster [36].

Mehrere Studien haben eine erhöhte Mortalität bei Erwachsenen mit Hypophyseninsuffizienz, insbesondere im Zusammenhang mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen, nachgewiesen [5, 45-50]. In der bereits erwähnten schwedischen Studie von Svensson et al. lag das relative Sterberisiko bei 1.411 Erwachsenen mit unbehandeltem Wachstumshormonmangel gegenüber der Normalbevölkerung bei 3,80 (Frauen: 4,54; Männer: 3,36) [37]. Das Sterberisiko ist bei Frauen und Patienten mit Beginn des Hypopituitarismus in jüngerem Lebensalter besonders hoch [46, 48, 49]. So fand eine landesweite dänische Studie an 1.794 Patienten mit Wachstumshormonmangel heraus, dass die Mortalität bei Patienten mit CO-AGHD etwa neun Mal höher (Frauen: 9,4; Männer: 8,3) war, als in der alters- und geschlechts-adjustierten Kontrollgruppe [51]. Auch hier waren Frauen über alle Altersgruppen hinweg signifikant stärker betroffen als Männer.

Aktueller Therapiestandard bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel

Der Therapiestandard zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen ist die Substitution des fehlenden endogenen Wachstumshormons durch die einmal tägliche subkutane Injektion von rekombinantem Wachstumshormon (Somatropin) [5, 14, 20]. Das Haupttherapieziel der Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Erwachsenen ist es, die negativen Folgen eines Wachstumshormonmangels auf den Stoffwechsel der Patienten umzukehren und deren Lebensqualität zu verbessern [5]. Dafür sollte die Therapie patientenindividuell so gestaltet sein, dass ein klinisches Ansprechen erzielt und Nebenwirkungen vermieden werden [5]. Die Leitlinie der *Endocrine Society* zur Hormonersatztherapie bei Erwachsenen empfiehlt eine Therapie für Patienten mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel und ohne Kontraindikationen [20]. Die anfängliche Dosierung soll 0,2 – 0,4 mg/Tag für Patienten unter 60 Jahren und 0,1 – 0,2 mg/Tag für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, betragen [20]. Die Dosis soll anhand des IGF-1-Spiegels so titriert werden, dass die Obergrenze des altersadjustierten Normalwerts (IGF-1 SDS von +2) nicht überschritten wird und soll bei

Auftreten von Nebenwirkungen reduziert werden [20]. In der Regel benötigen Frauen aufgrund ihrer relativen Wachstumshormonresistenz höhere Initial- und Erhaltungsdosen als Männer [20]. Dies gilt besonders für Frauen unter oraler Östrogentherapie.

Es gibt keine Festlegungen hinsichtlich der optimalen Dauer der Wachstumshormon-Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, kann diese potenziell lebenslang fortgesetzt werden [5].

Die Vorteile einer Wachstumshormon-Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon bietet Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel signifikante klinische Vorteile in der Körperzusammensetzung, eine Verbesserung körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei einer vergleichsweise guten Verträglichkeit [5, 14, 20].

In einer randomisierten klinischen Studie an Wachstumshormon-defizienten Frauen konnte gezeigt werden, dass sich die Menge an viszeralem Fett unter Wachstumshormon-Ersatztherapie um 9 % reduziert [52]. In weiteren Studien wurde berichtet, dass die fettfreie Körpermasse im ersten Jahr nach Aufnahme der Therapie um bis zu 7 % gestiegen ist [53-55]. Ein Ersatz des fehlenden Wachstumshormons bei Erwachsenen resultiert in einer signifikant verbesserten maximalen Sauerstoffaufnahme und einer Normalisierung und Aufrechterhaltung der Muskelkraft innerhalb von 10 Jahren nach Therapiebeginn [53, 56].

Die meisten Studien berichten zudem von positiven Auswirkungen einer Wachstumshormon-Ersatztherapie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren [55]. Zum einen kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Lipoproteinwerte im Serum – einer Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins bei gleichzeitigem Anstieg des HDL-Cholesterins [55]. Zum anderen steigen das Herzschlagvolumen und die linksventrikuläre Masse [55]. Auch die endotheliale Funktion, die Intima-Media-Dicke (*intima media thickness*; IMT) der Halsschlagader sowie Entzündungsparameter verbessern sich [14]. Zwar steigert die Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie kurzfristig die bereits erhöhte Insulinresistenz noch weiter, allerdings kommt es langfristig zu einer Normalisierung des Glukosemetabolismus, die möglicherweise auf die Wachstumshormon-induzierten Verbesserungen der Körperzusammensetzung zurückzuführen ist [7].

Eine Therapie hat positive Effekte auf die Knochendichte, die bei Männern und Patienten mit schwerem Knochenschwund stärker ausgeprägt sind [57]. Nach 12 Monaten unter Therapie wurde von einem signifikanten Anstieg der Knochenmasse berichtet [58]. Bei Patienten, die noch keine Osteoporose entwickelt hatten, ging zudem die Häufigkeit von Knochenfrakturen zurück [59].

Eine Wachstumshormontherapie verbessert die Lebensqualität bei der Mehrheit der behandelten Patienten [14]. In einer systematischen Untersuchung von 16 Studien fanden die Autoren heraus, dass in 11 der 16 Studien von einer signifikanten Verbesserung in mindestens einer untersuchten Domäne des jeweils verwendeten Instruments zur Messung der

Lebensqualität (Nottingham Health Profile, SF-36 oder ein Symptomfragebogen) berichtet worden ist [24]. Die Lebensqualität verbessert sich am stärksten innerhalb des ersten Therapiejahres und steigt in den nachfolgenden Therapiejahren noch weiter, wobei Verbesserungen in den Domänen Gedächtnis, Konzentration und Anspannung mit größter Verzögerung nachzuweisen waren [60]. In einer prospektiven Langzeitstudie waren die unter Wachstumshormon-Ersatztherapie erzielten Verbesserungen der Lebensqualität über den gesamten Untersuchungszeitraum von 10 Jahren nachweisbar [61].

Eine Auswertung der deutschen Patienten der KIMS-Studie zeigte, dass Erwachsene mit Wachstumshormonmangel, die seit 2 Jahren auf Wachstumshormon-Ersatztherapie waren, ca. 56,7 % weniger Arztbesuche hatten und 83 % weniger Tage im Krankenhaus verbrachten [62]. In mehreren Studien wurde außerdem gezeigt, dass sich nach Aufnahme der Wachstumshormon-Ersatztherapie die Anzahl der krankheitsbedingten Fehltage signifikant verringerte [36, 62-64].

Mangels kontrollierter Langzeitstudien ist der Effekt einer Substitution von Wachstumshormon auf die Mortalität bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel noch nicht endgültig nachgewiesen [20]. In einer Meta-Analyse mehrerer Beobachtungsstudien war unter der Wachstumshormon-Substitutionstherapie die Übersterblichkeit von einer standardisierten Sterberate (*standardized mortality ratio*; SMR) von 2,40 (95 %-KI: 1,46 - 3,34) auf 1,99 (95 %-KI: 1,21 - 2,76) reduziert [20, 50].

Die Wachstumshormon-Ersatztherapie ist vergleichsweise gut verträglich [20]. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen zählen Ödeme, Gelenk- und Knochenschmerzen, Parästhesien, das Karpaltunnelsyndrom, Schlafstörungen, Schlafapnoe und Dyspnoe [20]. Unter der Verabreichung angemessener Dosen blieb das Sicherheitsprofil auch in Langzeituntersuchungen günstig [65, 66].

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die für das vorliegende Dokument relevante Zielpopulation umfasst damit Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel.

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 Erwachsenen ist eine seltene angeborene oder erworbene chronische Erkrankung, die durch pathologisch niedrigen Serumspiegel an Wachstumshormon und konsekutiv auch IGF-1 charakterisiert ist. Unbehandelt führt ein Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung, häufigeren Knochenbrüchen, Dysregulation zahlreicher metabolischer Prozesse im Organismus, psychosozialen Problemen und Beeinträchtigung der Lebensqualität, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Es handelt sich damit um eine Erkrankung, die einer Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon bedarf, um die Nachteile hinsichtlich der Körperzusammensetzung, körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie des kardiovaskulären Risikos auszugleichen.

Die Standardtherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel ist die einmal tägliche subkutane Injektion mit rekombinantem Wachstumshormon (Somatropin). In Deutschland sind mehrere Somatropin-haltige Präparate zur Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel zugelassen. Obwohl die einmal tägliche Wachstumshormon-Substitutionstherapie sich seit Jahrzehnten als eine wirksame und sichere Behandlung für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel erweist, stellen tägliche Injektionen über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte eine enorme Therapiebelastung für die Patienten dar. Viele Patienten empfinden die täglichen Injektionen als schmerzhaft und belastend [6, 67]. Bei Patienten, die mehrere Hypophysenhormone substituieren müssen, spielt die Behandlungskomplexität ebenfalls eine wichtige Rolle.

Therapieadhärenz und -persistenz als kritische Voraussetzungen für einen langfristigen Behandlungserfolg.

Therapietreue ist für den Erfolg der Wachstumshormontherapie von entscheidender Bedeutung [68]. Eine schlechte Therapieadhärenz kann nicht nur den langfristigen Therapieerfolg erheblich beeinträchtigen, sondern schafft auch zusätzliche Kosten im Gesundheitswesen [69-71]. Die Therapieadhärenz und -persistenz bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sind suboptimal und sinken mit zunehmender Therapiedauer weiter ab [69, 70, 72-75]. Die mangelnde Therapietreue wird dadurch verstärkt, dass sich das Auslassen einer täglichen Injektion nicht unmittelbar auf das Wohlbefinden der Patienten auswirkt [74].

Laut einer Studie an 158 Erwachsenen waren insgesamt 65 % der Patienten zumindest gelegentlich nicht adhären und lediglich 34 % konnten als hochadhären, d.h. mit < 1

ausgelassenen Dosis/Woche, bezeichnet werden [75]. In derselben Studie waren ca. 35 % der Patienten nicht persistent in der Anwendung, hatten also ihre Therapie für einen langen Zeitraum unter- oder gänzlich abgebrochen. Die überwiegende Mehrheit der Therapieabbrecher war vor dem Therapieabbruch nicht adhärent und überwiegend seit mehr als 2 Jahren in Behandlung [75]. Auch in anderen Studien bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel waren hohe Therapieabbruchraten zu beobachten. Laut Yuen et al. lagen die berichteten Therapieabbruchraten in den fünf identifizierten Studien bei erwachsenen Patienten zwischen 13,3 % und 58,9 % [71]. Die Untersuchung der Therapieadhärenz in klinischen Studien gestaltet sich grundsätzlich schwierig, da klinische Studien vorrangig motivierte Patienten selektieren und die Infrastruktur im Rahmen der klinischen Studie zur besseren Therapieadhärenz beiträgt [70]. Es ist daher plausibel anzunehmen, dass die Therapieadhärenz in der realen Versorgung noch darunter liegt.

Die Folgen einer mangelnden Therapietreue können gravierend sein. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Folgen des Absetzens (gegenüber der Fortführung) einer Langzeittherapie mit Wachstumshormon bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel [76]. Das Absetzen der GH-Therapie für den kurzen Untersuchungszeitraum von lediglich 4 Monaten führte bereits zu einer signifikanten Akkumulation von Fettgewebe im abdominalen Bereich mit gleichzeitigem Verlust der fettfreien Körpermasse und des extrazellulären Körperwassers. Serumlipidparameter wie LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie der Entzündungsmarker CRP hatten sich signifikant verschlechtert. In der gleichen Studie wurde zudem eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität in den Domänen des emotionalen und psychologischen Wohlbefindens der Patienten festgestellt. In einer weiteren RCT wurde bestätigt, dass insbesondere bei jüngeren Patienten die Lebensqualität in den Domänen generelle und mentale Gesundheit sich nach Absetzen der Therapie signifikant verschlechterte [77]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in mehreren Kohortenstudien berichtet [78]. In einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Cross-Over-Studie führte das Absetzen der Wachstumshormontherapie über einen Zeitraum von 18 Monaten zur signifikanten Zunahme der Fettmasse und einem signifikanten Verlust von Muskelmasse [79].

Faktoren mit Einfluss auf die Therapietreue

Das Medikamenteneinnahmeverhalten ist komplex, individuell und ist auch von Lebensumständen bestimmt [71]. Zahlreiche praktische Hindernisse können der Therapietreue entgegenstehen, darunter "Injektionsmüdigkeit", Vergesslichkeit oder eine nicht rechtzeitige Verlängerung des Rezepts, Unzufriedenheit mit den Behandlungsergebnissen, ein mangelndes Verständnis der Behandlung und der Erkrankung, schlechte Kommunikation mit dem Arzt, Reisen und Abwesenheit von zu Hause [71]. Gerade bei Erwachsenen mittleren Alters ist die Nicht-Adhärenz häufig Zeitmangel und abweichenden Prioritäten geschuldet [80].

Unterschiedliche Vorstellungen über den Nutzen der Therapie und die Folgen einer mangelnden Therapietreue werden mit einer schlechten Therapieadhärenz in Verbindung gebracht [71]. Frühere Studien haben gezeigt, dass das Ansprechen auf eine Wachstumshormon-Ersatztherapie von Mensch zu Mensch unterschiedlich sein kann, z. B. was

die Stoffwechselfparameter und die hepatische IGF-1-Synthese betrifft [70, 71]. Die Mehrheit der Patienten ist grundsätzlich von der Notwendigkeit und dem Nutzen einer Therapie überzeugt [81]. Die Therapieadhärenz wird auch durch psychische Faktoren beeinflusst. Höheres Lebensalter der Patienten, aktive Krankheitsbewältigung, und eine aufgrund des physischen Zustands beeinträchtigte Lebensqualität sind Faktoren, die mit einer stärkeren Überzeugung für die Notwendigkeit der Therapie und einer generell besseren Therapieadhärenz assoziiert sind [82]. Eine beeinträchtigte Lebensqualität in der mentalen Domäne, vermutlich im Zusammenhang mit Depression, führt hingegen tendenziell zu einer schlechteren Therapieadhärenz [82].

Bekanntermaßen können Injektionsschmerzen und die Angst davor die Therapieadhärenz erheblich beeinträchtigen [74, 75, 83]. Patienten, die eine hohe Therapieadhärenz zeigen, vertragen Injektionen in der Regel besser als nicht-adhärente Patienten. Insbesondere Therapieabbrechern und Patienten, die eine mangelnde Therapiepersistenz zeigen, ist gemeinsam, dass sie Injektionen oft als hochgradig unangenehm empfinden [75]. Die Abneigung gegenüber Injektionen wird neben medizinischen Gründen als der häufigste Grund für den Abbruch einer Wachstumshormon-Ersatztherapie genannt [81]. Injektionsschmerzen können beispielsweise durch eine unzureichende Injektionstechnik verstärkt sein. Allerdings wird die Schmerzwahrnehmung auch durch produktspezifische Faktoren, wie Injektionsnadeln, das Injektionsvolumen und die Formulierung des Arzneimittels, darunter die verwendete Puffersubstanz und Konservierungsstoffe, relevant beeinflusst [74, 83].

Beitrag von Somapacitan zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Somapacitan ist das einzige langwirksame Wachstumshormon-Analogon, das für eine Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel in Europa zugelassen ist.

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 [84, 85]. Gegenüber dem einmal täglich verabreichten Somatotropin wird unter Somapacitan bei **vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) vermieden** und damit die Invasivität für die Patienten in einem erheblichen Maße reduziert.

Somapacitan führt zu **keiner erhöhten Schmerzbelastung durch Injektionen**. Der Sogroya®-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 bis 8 mm) und schmaler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet, deren Außendurchmesser lediglich 0,23 mm beträgt [84]. 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 [84]. Unter Verwendung dieser Stoffe als Teil der Injektionslösung gegenüber dem in anderen Wachstumshormon-Präparaten häufig enthaltenem Citrat-Puffer bzw. dem Konservierungsstoff Metacresol, werden Injektionen als signifikant weniger schmerzhaft empfunden [83].

Ein 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 [74]. 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 [74]. Die verschiedenen zur Wachstumshormon-Ersatztherapie zugelassenen Präparate unterscheiden sich zum Teil erheblich durch die Art des verwendeten Injektionsgeräts. 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 [84]. Gegenüber Produkten, die dauerhaft gekühlt aufbewahrt werden müssen, bietet Somapacitan den Vorteil, dass es bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil bleibt [84]. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Kühlung stellt insbesondere bei Reisen mit Übernachtung ein großes Hindernis und die häufigste Ursache für ausgelassene Dosen dar [74, 84, 86]. 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. Damit bietet Somapacitan allen Patienten zusätzliche Vorteile, die jedoch insbesondere bei Schichtarbeitern und Reisenden entscheidend sein können. Somapacitan liegt im Sogroya®-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 [74, 87, 88]. Auch wird die Applikation von Somapacitan über einen Springfeder-Injektionsmechanismus vereinfacht und unterstützt dadurch Patienten mit einer reduzierten Muskelkraft, einer typischen Folge von Wachstumshormonmangel, in besonderem Maße [74].

Klinische Bedeutung von Somapacitan

In klinischen Studien zeigte Somapacitan bei vergleichbarer Wirksamkeit eine signifikant verbesserte Anwendungsfreundlichkeit und konsistente Steigerungen der Therapieadhärenz gegenüber dem einmal täglich verabreichten Wachstumshormon-Präparat Norditropin® [6]. Auch 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 Somatropin in der klinischen Praxis noch deutlicher zu Tage treten werden [6].

Die EMA hat diese Vorteile von Somapacitan als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht darin das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten [6]. 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 [6, 89].

Als ein langwirksames Wachstumshormon-Präparat stellt Somapacitan einen Fortschritt gegenüber dem täglichen Somatropin dar, da erheblich weniger Injektionstage erforderlich sind [71]. Dies kann die Akzeptanz, die Verträglichkeit und die Flexibilität der Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Patienten erhöhen und auf lange Sicht zu besseren Behandlungsergebnissen führen [71]. Es ist zu erwarten, dass Therapieabbrecher und Patienten, die mit dem einmal täglichen Somatropin eine schlechte Therapieadhärenz zeigen, von Somapacitan in besonderem Maße profitieren werden.

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 epidemiologische 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 Erwachsenen beschrieben und diskutiert.

Keine Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Bisher wurde kein Arzneimittel zur Behandlung eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen auf seinen Nutzen hin untersucht. Für das Arzneimittel Ngenla® mit dem Wirkstoff Somatrogen liegt zwar ein G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung in der Indikation für die pädiatrische Patientenpopulation mit Wachstumshormonmangel vor, allerdings ist Somatrogen nicht für die Behandlung von Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel

zugelassen und es liegen keine verwertbaren Daten zur Prävalenz oder Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen im Nutzendossier vor [90].

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 gewichtete Gesamtprävalenzschätzung (Kinder und Erwachsene), die der Orphan-Definition zugrunde liegt, beträgt 4,9 pro 10 000 Personen in der EU und basiert auf Daten aus der Literatur [6]. Zur Berechnung der Prävalenz von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen wurden zwei epidemiologische Studien identifiziert und verwendet. Die Studie von Regal et al., die zwischen 1993 und 1999 in Nordwestspanien durchgeführt wurde, ergab für 1999 eine Prävalenz von 45,5 / 100.000 (95 %-KI: 34,92 - 56,08) [91]. Die durchschnittliche jährliche Inzidenzrate, basierend auf einem Beobachtungszeitraum von Januar 1993 bis Dezember 1999, betrug 4,21 / 100.000 (95 %-KI: 2,95 - 5,47). In der Studie von Stochholm et al. wurden die Ergebnisse von drei dänischen Registern aus den Jahren 1980 bis 1999 verwendet, die eine Inzidenz für Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit Beginn im Erwachsenenalter (AO-AGHD) von 0,19 / 10.000 für Männer und 0,14 / 10.000 für Frauen und eine mittlere Inzidenzrate des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen mit Beginn im Kindesalter (AO-AGHD) von 0,26 / 10.000 für Männer und 0,17 / 10.000 für Frauen angeben [92]. Aus den Inzidenzdaten der beiden Studien wurde unter Berücksichtigung zweier unterschiedlicher Erkrankungsdauern von 17,4 bzw. 25 Jahren eine Gesamtprävalenz der AGHD von 3,1 bzw. 5,1 pro 10.000 geschätzt. Die gewichtete Gesamtprävalenz für Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen auf Basis des konservativsten Szenarios liegt bei 5,1 pro 10.000 Personen. Es handelt sich also um zwei ältere Studien, deren Ergebnisse sich aufgrund möglicher regionaler Einflüsse nicht sicher auf die epidemiologische Situation in Deutschland übertragen lassen. Die Prävalenzangaben aus der Orphan Designation und den zugrunde liegenden epidemiologischen Studien werden daher für die vorliegende Fragestellung als ungeeignet erachtet.

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 erwachsenen Population mit einem Wachstumshormonmangel nicht zuverlässig schätzen. Außerdem wurde für die Festlegung der HMG 225 allein auf die ICD-10-Behandlungsdiagnose 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 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 vorliegende Fragestellung 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 [93]. 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 [94, 95]. 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 Erwachsenen 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 ≥ 1 primäre oder sekundäre stationäre und/oder ≥ 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 (≥ 18 Jahre) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel zu unterscheiden, wurden Patienten nach ihrem Alter zum 31.12.2020 stratifiziert (Schritt 4).

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-verschlüsselten 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 pädiatrische Population mit einem Wachstumshormonmangel im Modul 3A aus der gleichen Sekundärdatenanalyse entstammen, ist somit auch die direkte Vergleichbarkeit gegenüber den im vorliegenden Modul gemachten Angaben gegeben.

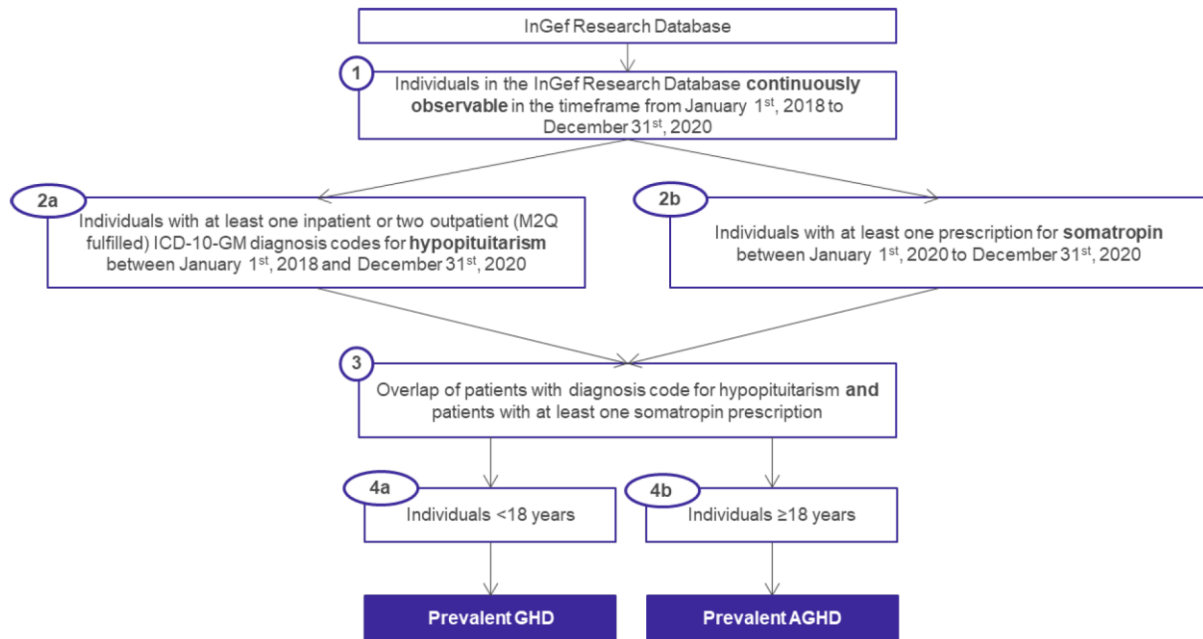


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Identifikation prävalenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [93]

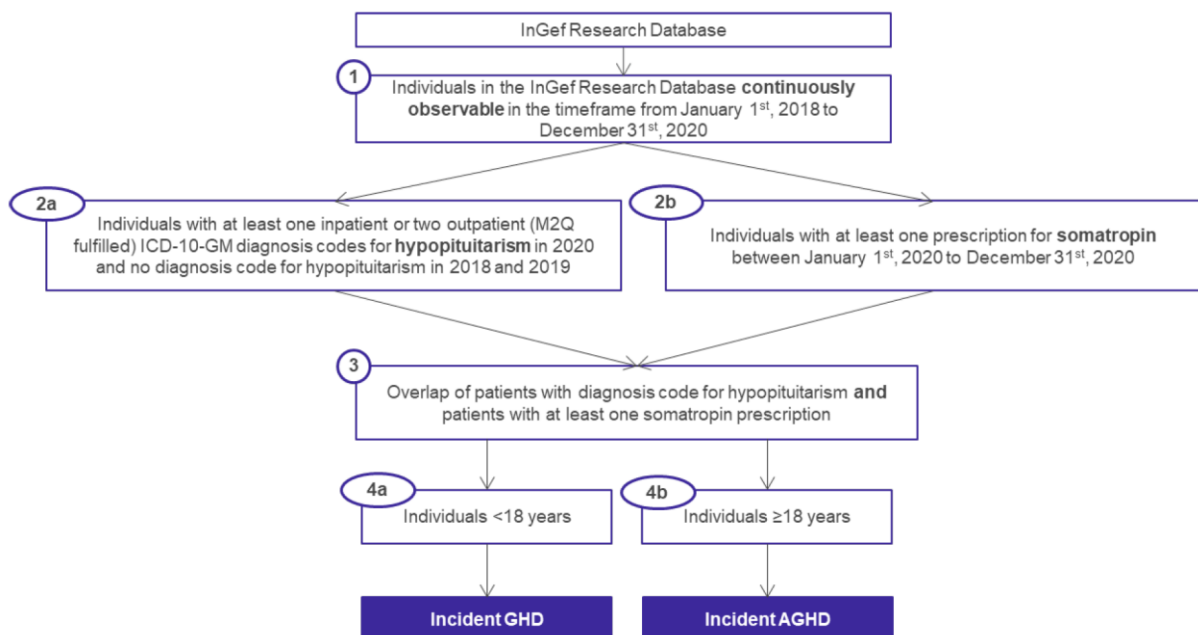


Abbildung 3-3: Algorithmus zur Identifikation inzidenter pädiatrischer (GHD) und erwachsener (AGHD) Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Deutschland innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [93]

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.

Die Angaben aus dem *Orphan Maintenance Assessment Report* basieren auf zwei publizierten epidemiologischen Studien aus anderen europäischen Ländern, deren Repräsentativität für die Zielpopulation in Deutschland unklar ist. Der Morbi-RSA als eine weitere potenzielle Quelle enthält die altersübergreifende HMG 225 „Hypopituitarismus mit Somatropingabe“, allerdings lässt sich der Anteil der erwachsenen Zielpopulation von Somapacitan daraus 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.

Damit sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse am besten geeignet, um die epidemiologische Situation für die vorliegende Bewertung von Somapacitan zu beschreiben. Die GKV-Routinedatenanalyse bietet zudem den Vorteil einer direkten Vergleichbarkeit der Größe der Zielpopulationen von Somapacitan in beiden Teilanwendungsgebieten, da sowohl die im Modul 3A gemachten Angaben für die pädiatrische Population als auch die Angaben im vorliegenden Modul für die erwachsene Population mit einem Wachstumshormonmangel aus der gleichen Analyse entstammen. Für die vorliegende Bewertung werden folglich 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 Erwachsenen) 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 ^b	604.585	-	604.585	--
1b	davon ≥ 18 Jahre ^b	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	Prävalente Fälle: 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 Inzidente Fälle: 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	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 ^b	384	10,28	46	1,23
4b	Patienten aus Schritt 3, ≥ 18 Jahre alt ^b	147	3,93	5	0,13
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; b: Zum Zeitpunkt 31.12.2020 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;					

Schritt 1: Alle Personen in der InGef-Datenbank mit durchgehender Beobachtung vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2020

Als Ausgangspunkt zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Wachstumshormonmangels 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-Behandlungs-diagnosen in den Jahren 2018 –2020) und 957 Personen als inzident (ICD-10-GM-Behandlungs-diagnosen 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 4b: Eingrenzung auf erwachsene 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 4b wurden 147 erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten als prävalent und 5 erwachsene Patienten als inzident im Indexjahr 2020 identifiziert (Tabelle 3-1).

Zur Berechnung der Prävalenz (pro 100.000) des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Deutschland innerhalb der Gesamtpopulation im Indexjahr 2020 wurde die Anzahl der prävalenten erwachsenen Fälle aus Schritt 4b ($n = 147$) durch die Gesamtheit der Analysepopulation aus Schritt 1 ($N = 3.737.124$) geteilt und mit 100.000 multipliziert.

- Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020: $147 \div 3.737.124 \times 100.000 = 3,93$ Erkrankungsfälle pro 100.000 Personen unter Risiko in Deutschland;

Zur Schätzung der Inzidenz (pro 100.000) des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen innerhalb der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Indexjahr 2020 wurde die Anzahl der inzidenten Erwachsenen aus Schritt 4b ($n = 5$) durch die Gesamtheit der Analysepopulation aus Schritt 1 ($N = 3.737.124$) geteilt und mit 100.000 multipliziert:

- Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020: $5 \div 3.737.124 \times 100.000 = 0,13$ 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 Erwachsenen 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 Erwachsenen im Jahr 2020

	Prävalente Fälle			Inzidente Fälle		
	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich	gesamt
Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel						
n (%)	79 (53,74)	68 (46,26)	147 (100)	< 5	< 5	5 (100)
Alter (Jahre)						
MW (SD)	48,20 (18,85)	46,99 (17,76)	47,64 (18,30)	-	-	35,00 (16,58)
Median (Q1; Q3)	54 (32; 64)	49 (30; 60)	52 (31; 62)	-	-	30 (22; 51)
Min; Max	18; 78	18; 82	18; 82	-	-	18; 54
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 Erwachsenen waren etwa zur Hälfte männlich und weiblich. Das durchschnittliche Alter der als prävalent identifizierten Krankheitsfälle lag bei etwa 48 Jahren. Die inzidenten Fälle waren im Mittel 35 Jahre alt. Aufgrund der geringen Anzahl der Neuerkrankungen bei Erwachsenen (n = 5) konnte gemäß den Datenschutzbestimmungen keine Stratifizierung nach Geschlecht erfolgen. 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 [96]. 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: $p_U = \text{BETA.INV}(1 - \alpha / 2; n + 1; N - n)$

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 Erwachsenen in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2020

Jahr	N Gesamt	n _p	n _i	Prävalenz [95 %-KI] pro 100.000 Personen unter Risiko	Inzidenz [95 %-KI] pro 100.000 Personen unter Risiko
2017	3.833.643	147	<5	3,83 [3,24; 4,51]	-
2018	3.786.051	152	<5	4,01 [3,40; 4,71]	-
2019	3.764.875	146	<5	3,88 [3,27; 4,56]	-
2020	3.737.124	147	5	3,93 [3,32; 4,62]	0,13 [0,04; 0,31]

N Gesamt: Größe der Stichprobe der InGef-Datenbank (durchgehend beobachtbar); n_p: Anzahl prävalenter Fälle; n_i: Anzahl inzidenter Fälle;
 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls basierend auf einer exakten Binomialverteilung bestimmt [96]. 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 2020 vergleichbar geblieben und es konnte keine eindeutige Zu- oder Abnahme der Prävalenz festgestellt werden (siehe Tabelle 3-3). Aus den verfügbaren Daten der Jahre 2017 bis 2020 zur Prävalenz ist kein eindeutiger Trend absehbar, so dass davon ausgegangen wird, dass keine relevanten Änderungen der Prävalenz bis zum aktuellen Jahr 2023 eingetreten sind.

Die Inzidenz in den Jahren 2017 bis 2019 ließ sich aufgrund von zu geringer Fallzahl nicht berechnen, so dass nur das Ergebnis zur Inzidenz für das Jahr 2020 vorliegt (Tabelle 3-3). Da nur ein Datenpunkt vorliegt, lässt sich eine Entwicklung der Inzidenz der Erkrankung seit der letzten Beobachtung bis zum aktuellen Jahr nicht prognostizieren.

Aufgrund der zusätzlichen Unsicherheit einer Prognose wurde auf eine Angabe der extrapolierten Prävalenz 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 Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa **3,93 (95 %-KI: 3,32 - 4,62) Erkrankungsfälle pro 100.000 Personen unter Risiko** lag.

Entsprechend lag die Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa **0,13 (95 %-KI: 0,04 - 0,31) 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 [95]. 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 [97]. 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-Codes 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 verwendete 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 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 einer Verordnung vom Somatropin aufgrund anderer Erkrankungen im hier verwendeten Algorithmus reduzieren.

Allerdings besteht weiterhin ein Risiko für die Unter- bzw. Überschätzung durch falsch oder unvollständig verschlüsselte Diagnosen. Bei der Verwendung von Abrechnungsdaten als Datengrundlage ist dieses Risiko jedoch 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 verschlüsseln. 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 [98].

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. Anderenfalls werden Verschreibungen nicht in den Leistungsdaten dokumentiert [99]. Die Datenbasis erlaubt keine Informationen über die Compliance der Patienten oder mögliche Therapieabbrüche, so dass diese in der Analyse nicht

explizit berücksichtigt werden konnten. Auch konnten Patienten, die derzeit nicht mit Somatropin behandelt werden (z. B. junge Erwachsene, die die Behandlung unterbrochen haben), nicht identifiziert werden, was zu einer Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz und damit der Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Somapacitan führen könnte.

Die vergleichsweise niedrige Zahl der neu diagnostizierten erwachsenen Patienten in der GKV-Routinedatenanalyse könnte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass im verwendeten Algorithmus inzidente Patienten ihre erste Diagnose und die erste Behandlung mit Somatropin im selben Jahr erhalten mussten. Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und der Verordnung von Somatropin könnte bei einigen Patienten mit einem Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter zu kurz gewählt sein, bei denen andere Hypophysenhormone priorisiert substituiert werden und die erst viel später nach Diagnosestellung ihre Substitutionstherapie mit Somatropin beginnen. Dies könnte möglicherweise zu einer falschen Klassifizierung von inzidenten Patienten als prävalent führen, und eine unterschätzte Inzidenz verursachen.

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 [99]. 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 Erwachsenen von 3,93 (95 %-KI: 3,32 - 4,62) Erkrankungsfällen pro 100.000 Personen unter Risiko in Deutschland. Entsprechend lag die Inzidenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 bei etwa 0,13 (95 %-KI: 0,04 - 0,31) Neuerkrankungen pro 100.000 Personen unter Risiko.

Bis dato gibt es keine zuverlässigen Daten über die Prävalenz und Inzidenz eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Deutschland. Entsprechende Literaturangaben zur Prävalenz konnten lediglich aus zwei älteren Studien aus anderen europäischen Ländern identifiziert werden. Die Querschnittsstudie von Regal et al., die zwischen 1993 und 1999 in Nordwestspanien durchgeführt wurde, ergab für 1999 eine Prävalenz von 45,5 / 100.000 (95 %-KI: 34,92 - 56,08) [91]. Angaben aus dänischen Registerdaten aus den Jahren 1980 bis 1999 deuten auf eine Inzidenz des Wachstumshormonmangels mit Beginn im Erwachsenenalter von 0,19 / 10.000 für Männer und 0,14 / 10.000 für Frauen und eine durchschnittliche Inzidenzrate des Wachstumshormonmangels mit Beginn im Kindesalter von 0,26 / 10.000 für Männer und 0,17 / 10.000 für Frauen hin. Bei diesen Angaben zur Inzidenz wird jedoch nicht nach dem tatsächlichen Alter der Patienten im Beobachtungszeitraum, sondern nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (im Kindes- bzw. Erwachsenenalter) unterschieden.

Die Daten zur Inzidenz aus der Literatur sind somit sehr begrenzt, veraltet und entstammen Studien aus anderen Ländern. Folglich erscheint die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die aktuelle epidemiologische Situation in Deutschland als fraglich. Die in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz und Inzidenz stellt somit die beste verfügbare Evidenz zur Beschreibung der aktuellen epidemiologischen Situation des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen in Deutschland dar.

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 festgestellt werden. Für die Inzidenz liegt nur die Angabe für das Jahr 2020 vor, wobei die Anzahl der in die Analyse als inzident eingegangenen Fälle auf einem vergleichbar niedrigen Niveau liegt, wie in den Vorjahren. Folglich liefern die vorliegenden Daten keine Hinweise auf eine mögliche Zu- oder Abnahme der Prävalenz und Inzidenz in den kommenden Jahren. Auch aufgrund der bekannten Ätiologie des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen, der bereits etablierten Diagnostik und dem bestehenden therapeutischen Ansatz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie sind keine signifikanten Veränderungen in der Inzidenz oder Prävalenz der Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

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

Jahre	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Somapacitan (Sogroya®)	3.271 (95 %-KI: 2.764 - 3.844)	2.882 (95 %-KI: 2.435 - 3.388)

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 gibt es keine weiteren Einschränkungen oder Vorbedingungen für die Anwendung von Somapacitan bei erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel. Daher kann die Größe der Zielpopulation von Somapacitan aus der Anzahl der prävalenten erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel ohne weitere Eingrenzung direkt abgeleitet werden.

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 Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel innerhalb 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 [100]. Da die Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank bereits an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung angepasst ist, waren auch hier keine weiteren Anpassungsschritte notwendig [93].

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 [101].

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 der Clopper-Pearson-Methode, wie weiter oben beschrieben. Alle angegebenen Werte wurden kaufmännisch gerundet.

Demnach ergibt sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel) in Deutschland im Jahr 2020 wie folgt:

$147 \times 83.155.031 / 3.737.124 = 3.271$ Patienten, mit Untergrenze des 95 %-KI: 2.764 Patienten und Obergrenze des 95 %-KI: 3.844 Patienten.

Folglich lag die Größe der Zielpopulation (Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel) von Somapacitan in Deutschland im Jahr 2020 bei insgesamt 3.271 (95 %-KI: 2.764 - 3.844) Patienten.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel) in Deutschland im Jahr 2020 ergibt sich wie folgt:

$147 \times 73.274.131 / 3.737.124 = 2.882$ Patienten, mit Untergrenze des 95 %-KI: 2.435 Patienten und Obergrenze des 95 %-KI: 3.388 Patienten.

Die Größe der GKV-Zielpopulation (Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel) in Deutschland im Jahr 2020 lag damit bei insgesamt 2.882 (95 %-KI: 2.435 – 3.388) Patienten.

Einordnung der Ergebnisse zur Größe der Zielpopulation

Die auf Basis der Prävalenzangabe errechnete Größe der Zielpopulation (Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel) von Somapacitan liegt bei 3.271 (95 %-KI: 2.764 – 3.844) Patienten in der Bundesrepublik Deutschland bzw. bei 2.882 (95 %-KI: 2.435 – 3.388) Patienten in der GKV (siehe Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 3-5).

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen wurde entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Somatrogen nur die Größe der pädiatrischen Population mit Wachstumshormonmangel abgeleitet [90].

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 10.411 (7.529 pädiatrische (0 bis < 18 Jahren) + 2.882 erwachsene (≥ 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 erwachsenen 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, konnte 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 diagnostizierten 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®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	Nicht quantifizierbar	2.882 (95 %-KI: 2.435 – 3.388)

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 3B ergibt sich aus der Fachinformation von Somapacitan [84]. Entsprechend den Angaben im Modul 4B, Abschnitt 4.4.3 besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von nicht quantifizierbarem Ausmaß für die gesamte vom Anwendungsgebiet im vorliegenden Modul 3B 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) entnommen.

Zur Identifizierung geeigneter epidemiologischer Quellen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen 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) unter Verwendung der Suchbegriffe „Wachstumshormonmangel“ gesucht. Dabei wurden das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogen (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre) und das noch laufende Nutzenbewertungsverfahren zu Lonapegsomatropin (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 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) recherchiert.

Die Suche nach Patienten-Registerdatenbanken in Deutschland erfolgte (Stand: 27.01.2023) als Handsuche auf der Webseite des Orphanet-Portals (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) 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 wurden keine Publikationen mit Bezug zum deutschen Kontext identifiziert, die eine Aussage zur Prävalenz oder Inzidenz eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen erlauben.

GKV-Routinedatenanalyse

Alle Informationen zur Methodik und Ergebnisse der Auftragsanalyse auf Grundlage der GKV-Routinedaten aus der InGef-Forschungsdatenbank wurden dem Ergebnisbericht entnommen [93].

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 2020¹ 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 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

¹ Zum Zeitpunkt der Analysedurchführung

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 folgenden 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 Jugendliche 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 Jugendliche 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 pädiatrischen Zielpopulation gemäß Zulassung wurde im Modul 3A in einem weiteren Schritt die Anzahl der als prävalent identifizierten pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in Abhängigkeit vom Alter eingeschränkt.

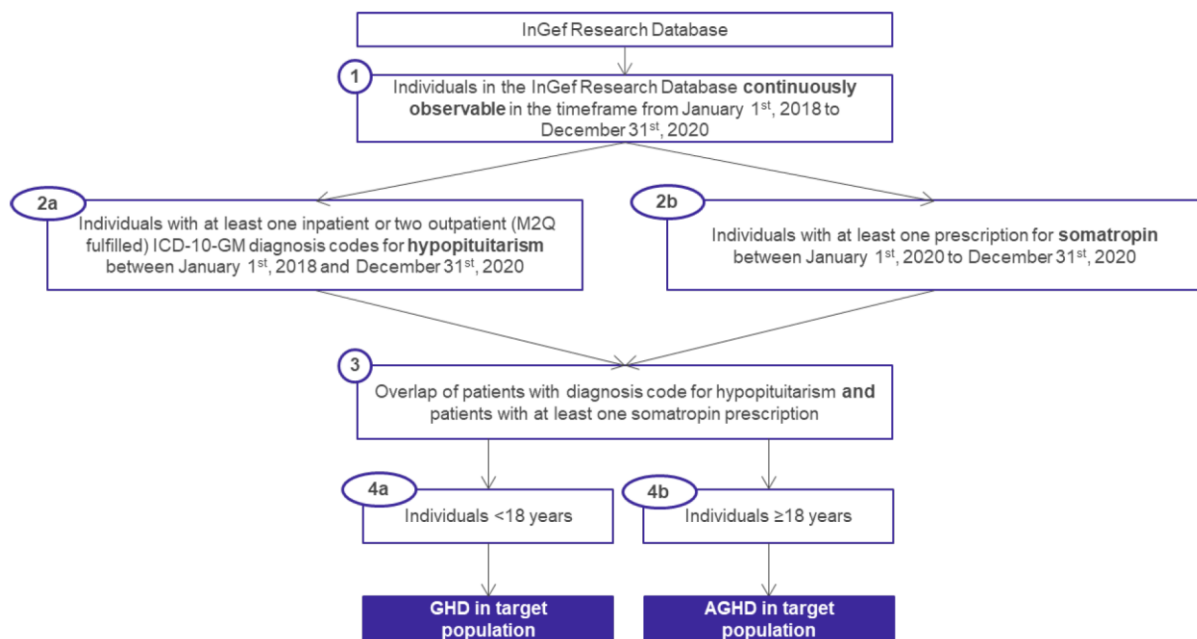


Abbildung 3-4: Prädefinierter Algorithmus zur Identifikation der Zielpopulation von Somapacitan innerhalb des InGef-Datensatzes.

Quelle: [93]

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:

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

Die Zielpopulation der Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel, die ist äquivalent zur Prävalenzpopulation, so dass keine gesonderte Schätzung für die Zielpopulation erforderlich war. Die Ergebnisse zur Prävalenz des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen sind direkt auf die Zielpopulation von Somapacitan übertragbar.

Die Extrapolation der Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte wie folgt:

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

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

$$\frac{N \text{ prävalente Patienten innerhalb der Stichprobe}}{N \text{ Patienten in der Stichprobe des InGef-Datensatzes}} \times \frac{\text{Gesamtzahl GKV-Versicherter}}{1}$$

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 [96]. 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 [100]. Die rund vier Millionen Versicherten entsprechen 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung [100] und 5,5 % der deutschen GKV-Bevölkerung [101]. 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 [94, 95]. 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. Laursen T, Jørgensen JOL, Christiansen JS (2008): The management of adult growth hormone deficiency syndrome. Expert Opinion on Pharmacotherapy; 9(14):2435-50.
2. Loftus J, Camacho-Hubner C, Hey-Hadavi J, Goodrich K (2019): Targeted literature review of the humanistic and economic burden of adult growth hormone deficiency. Current Medical Research and Opinion; 35(6):963-73.
3. Ramos-Leví AM, Marazuela M (2018): Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. Endocrine; 60(2):203-18.
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. 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.
6. 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.
7. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. (1998): Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 83(2):382-95.
8. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A (2001): The somatomedin hypothesis: 2001. Endocr Rev; 22(1):53-74.
9. Puche JE, Castilla-Cortázar I (2012): Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. J Transl Med; 10(224):1-29.
10. Kaiser U, Ho KKY (2016): Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In: Williams Textbook of Endocrinology. 176-231.
11. Feldt-Rasmussen U, Klose M (2017): Adult Growth Hormone Deficiency Clinical Management. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/>.
12. Ho K, Gibney J, Johannsson G, Wolthers T (2006): Regulating of Growth Hormone Sensitivity by Sex Steroids: Implications for Therapy. Frontiers of Hormone Research; 35:115-28.
13. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Public Assessment report. EMA/95144/2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf.

14. 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.
15. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN (1996): The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*; 81(3):1169-72.
16. Stieg MR, Renner U, Stalla GK, Kopczak A (2017): Advances in understanding hypopituitarism. *F1000Res*; 6:178.
17. 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.
18. Kreber LA, Griesbach GS, Ashley MJ (2016): Detection of Growth Hormone Deficiency in Adults with Chronic Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*; 33(17):1607-13.
19. Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, et al. (2008): Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery*; 62(5):1080-93; discussion 93-4.
20. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. (2016): Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 101(11):3888-921.
21. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM (1994): The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*; 41(4):511-6.
22. 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.
23. 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.
24. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, et al. (2012): Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*; 166(1):13-20.
25. Locatelli V, Bianchi VE (2014): Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *International Journal of Endocrinology*; 2014(235060):25.
26. Vestergaard P, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, et al. (2002): Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 56(2):159-67.
27. Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bønnemarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, et al. (2001): The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res*; 16(2):398-405.
28. Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA (1997): Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol*; 137(3):240-5.
29. Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Shalet SM (2009): Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*; 161 Suppl 1:S51-64.

30. Rosén T, Wirén L, Wilhelmssen L, Wiklund I, Bengtsson B-Å (1994): Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*; 40(1):111-6.
31. Stabler B, Turner JR, Girdler SS, Light KC, Underwood LE (1992): Reactivity to stress and psychological adjustment in adults with pituitary insufficiency. *Clinical Endocrinology*; 36(5):467-73.
32. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB (2004): Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol*; 159(12):1150-9.
33. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Goth MI, Wilton P, et al. (2013): Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*; 168(3):297-305.
34. Takahashi Y (2017): The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*; 18(7):1447.
35. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, et al. (2012): Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol*; 167(1):67-74.
36. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G (2015): Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*; 62(12):1037-48.
37. Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G (2004): Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(7):3306-12.
38. Schneider HJ, Klotzsch J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, et al. (2011): Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*; 75(6):825-30.
39. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. (2006): Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*; 155(1):79-90.
40. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Goth MI, Koltowska-Haggstrom M, et al. (2011): Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*; 165(6):881-9.
41. Di Somma C, Pivonello R, Pizza G, De Rosa A, Lombardi G, Colao A, et al. (2010): Prevalence of the metabolic syndrome in moderately-severely obese subjects with and without growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*; 33(3):171-7.
42. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, et al. (2007): Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 292(1):E353-8.
43. González-Duarte D, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Leal-Cerro A (2012): Measurement of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with hypopituitarism and severe deficiency adult growth hormone deficiency. *Pituitary*; 15(4):589-97.
44. Kim JY, Hong JW, Rhee SY, Kim CS, Kim DJ, Lee EJ (2011): Carotid atheromatic plaque is commonly associated with hypopituitary men. *Pituitary*; 14(2):105-11.

45. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström C-H, Erfurth EM (1997): Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*; 46(1):75-81.
46. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al. (2017): Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*; 56(1):33-42.
47. Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, Erfurth EM, Camacho-Hubner C, Fox JL, et al. (2018): Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults With Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab*; 103(2):768-77.
48. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P (2007): Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*; 67(5):693-7.
49. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E (2015): Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(7):2651-8.
50. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN (2015): Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(4):1405-11.
51. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, et al. (2007): Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol*; 157(1):9-18.
52. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, Nachtigall L, Biller BM, Miller KK, et al. (2008): Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(6):2063-71.
53. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J (2009): Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(3):809-16.
54. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. (2004): Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(5):2048-56.
55. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P (2004): Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(5):2192-9.
56. Widdowson WM, Gibney J (2008): The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(11):4413-7.
57. Drake WM, Rodríguez-Arnan J, Weaver JU, James IT, Coyte D, Spector TD, et al. (2001): The influence of gender on the short and long-term effects of growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults: a 5-year study. *Clinical Endocrinology*; 54(4):525-32.
58. Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J (2007): Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*; 156(1):55-64.
59. Mo D, Fleseriu M, Qi R, Jia N, Child CJ, Bouillon R, et al. (2015): Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone

- deficiency: a prospective observational cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 3(5):331-8.
60. Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, Bengtsson B-Å, Johannsson G, Svensson J (2017): Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*; 176(2):99-109.
61. Mo D, Blum WF, Rosilio M, Webb SM, Qi R, Strasburger CJ (2014): Ten-Year Change in Quality of Life in Adults on Growth Hormone Replacement for Growth Hormone Deficiency: An Analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 99(12):4581-8.
62. Saller B, Mattsson AF, Kann PH, Koppeschaar HP, Svensson J, Pompen M, et al. (2006): Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults--comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *Eur J Endocrinol*; 154(6):843-50.
63. Hernberg-Ståhl E, Luger A, Abs R, Bengtsson B-Ak, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, et al. (2001): Healthcare Consumption Decreases in Parallel with Improvements in Quality of Life during GH Replacement in Hypopituitary Adults with GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86(11):5277-81.
64. Kann PH, Bergmann S, Bidlingmaier M, Dimopoulou C, Pedersen BT, Stalla GK, et al. (2018): Design of the Growth hormone deficiency and Efficacy of Treatment (GET) score and non-interventional proof of concept study. *BMC Endocr Disord*; 18(1):10.
65. Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Erfurth EM, Robison LL (2015): Incidence of primary cancers and intracranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol*; 172(6):779-90.
66. van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, Drent ML (2015): Tumor Recurrence or Regrowth in Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenomas Using GH Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(8):3132-9.
67. Høybye C, Cohen P, Hoffman AR, Ross R, Biller BMK, Christiansen JS (2015): Status of long-acting-growth hormone preparations — 2015. *Growth Hormone & IGF Research*; 25(5):201-6.
68. 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.
69. 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.
70. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. (2016): Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol*; 174(6):C1-8.
71. 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.

72. Bhosle M, Klingman D, Aagren M, Wisniewski T, Lee WC (2011): Human growth hormone treatment: Synthesis of literature on product delivery systems and administration practices. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*; 16(1):50-63.
73. Holdaway IM, Hunt P, Manning P, Cutfield W, Gamble G, Ninow N, et al. (2015): Three-year experience with access to nationally funded growth hormone (GH) replacement for GH-deficient adults. *Clinical Endocrinology*; 83(1):85-90.
74. 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.
75. Rosenfeld RG, Bakker B (2008): Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract*; 14(2):143-54.
76. Filipsson Nystrom H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G (2012): Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(9):3185-95.
77. McMillan CV, Bradley C, Gibney J, Healy ML, Russell-Jones DL, Sönksen PH (2003): Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 59(4):467-75.
78. Appelman-Dijkstra NM, Rijndorp M, Biermasz NR, Dekkers OM, Pereira AM (2016): Effects of discontinuation of growth hormone replacement in adult GH-deficient patients: a cohort study and a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*; 174(6):705-16.
79. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A (2000): Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 85(3):970-6.
80. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S (2008): Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*; 4(1):269-86.
81. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Unger N, Streetz-van der Werf C, Karges W, Schilbach K, et al. (2020): Motivation for and adherence to growth hormone replacement therapy in adults with hypopituitarism: the patients' perspective. *Pituitary*; 23(5):479-87.
82. Siegel S, Unger N, Werf C, Karges W, Schilbach K, Schröder B, et al. (2021): Adults' Adherence to Growth Hormone Replacement in Relation to Medication-Related Beliefs, Coping and Quality of Life - An Exploratory Analysis. *Frontiers in Endocrinology*; 12:680964.
83. Kappelgaard AM, Bojesen A, Skydsgaard K, Sjögren I, Laursen T (2004): Liquid growth hormone: preservatives and buffers. *Horm Res*; 62 (Suppl 3):98-103.
84. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya®; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Rasmussen MH, Olsen MW, Alifrangis L, Klim S, Suntum M (2014): A reversible albumin-binding growth hormone derivative is well tolerated and possesses a potential once-weekly treatment profile. *J Clin Endocrinol Metab*; 99(10):E1819-29.
86. 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.

87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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, ≥ 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.
91. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV (2001): Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical Endocrinology*; 55(6):735-40.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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>.
97. 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.
98. 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.
99. Neubauer S, Zeidler J, Lange A, Graf von der Schulenburg J (2014): Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien. Leibniz Universität Hannover, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät;

100. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2020): Ergebnisse der Bevölkerungs-fortschreibung 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>.
101. 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.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	1x wöchentlich	52,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a				
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. 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 3-7 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	1x wöchentlich	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a			
<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> 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.			

3.3.2 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. Patienten-Gruppe	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstums-hormonmangel	52,1	0,1 mg – 8 mg ^a	5,21 mg – 416,80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^b				
a: Bei der angegebenen Spanne handelt es sich um die theoretische Unter- bzw. Obergrenze des Verbrauchs gemäß Fachinformation: In der Fachinformation von Somapacitan wird für die Erhaltungsdosis keine Untergrenze definiert. Patienten, die gut auf das Wachstumshormon ansprechen (z. B. ältere Patienten) können mit einer gegenüber der Anfangsdosis geringeren Dosierung den IGF-1 SDS-Zielbereich erreichen. Für diese Patienten kann während der Titration eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die in der bewertungsrelevanten Studie REAL JP beobachtete Untergrenze des Verbrauchs nach Titration lag bei 0,1 mg/Woche. Bei der angegebenen Obergrenze von 8 mg/Woche handelt es sich um die gemäß Fachinformation maximal erlaubte Dosierung von Somapacitan, die nur in seltenen Fällen notwendig ist. In der Regel werden niedrigere Dosen verabreicht. In der bewertungsrelevanten Studie REAL JP lag die höchste verabreichte Dosis nach Titration bei 4,80 mg/Woche, der durchschnittliche Verbrauch betrug 1,78 mg/Woche. 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.				

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.

Zu bewertendes Arzneimittel: Somapacitan (Sogroya®)

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

Die Fachinformation von Somapacitan (Sogroya®) sieht für die Behandlung im wöchentlichen Rhythmus eine Anfangsdosis von 1 mg bis 4 mg vor. Es wird empfohlen, die Dosis, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg zu erhöhen bis zu einer maximal möglichen Dosis von 8 mg Somapacitan (Sogroya®) pro Woche [1].

In der Fachinformation von Somapacitan (Sogroya®) wird für die Erhaltungsdosis keine Untergrenze definiert. Patienten, die gut auf das Wachstumshormon ansprechen (z. B. ältere Patienten) können mit einer gegenüber der Anfangsdosis geringeren Dosierung den IGF-1 SDS-Zielbereich erreichen. Für diese Patienten kann während der Titration eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die in der bewertungsrelevanten Studie REAL JP beobachtete Untergrenze des Verbrauchs nach Titration lag bei 0,1 mg/Woche (Tabelle 3-10).

Bei der angegebenen Obergrenze von 8 mg/Woche handelt es sich um die gemäß Fachinformation maximal erlaubte Dosierung von Somapacitan (Sogroya®), die nur in seltenen Fällen notwendig ist. In der Regel werden niedrigere Dosen verabreicht. In der bewertungsrelevanten Studie REAL JP lag die höchste verabreichte Dosis nach Titration bei 4,80 mg/Woche, der durchschnittliche Verbrauch betrug 1,78 mg/Woche (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Beobachteter Somapacitan-Verbrauch in der Studie REAL JP

REAL JP	Verordnete Somapacitan-Dosis (mg/Woche)	
	Vor Titration Visite 2 (Woche 0)	Nach Titration Visite 12 (Woche 20)
N	46	46
MW (SD)	1,37 (0,31)	1,78 (1,06)
Median	1,50	1,50
Min; Max	1,00; 2,00	0,10; 4,80
N: Anzahl behandelter Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); Min: Minimum; Max: Maximum; Quelle: Studienbericht [2]		

Aus der theoretischen Spanne des Verbrauchs von 0,1 bis 8 mg/Woche resultiert ein theoretischer Jahresverbrauch von 5,21 mg bis 416,80 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Somapacitan (Sogroya®)	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück 5 mg PZN: 18817428 AVP: 2.874,40 €	2.596,63 € [275,77 € ^a ; 2,00 € ^b]
	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück 10 mg PZN: 18817457 AVP: 5.691,15 €	5.137,61 € [551,54 € ^a ; 2,00 € ^b]
	Somapacitan (Sogroya®) 5 Stück 15 mg PZN: 18817500 AVP: 8.507,89 €	7.678,58 € [827,31 € ^a ; 2,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^c		
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 3-11 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 festbetragsgeregelte 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).

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

Tabelle 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	2.596,63 €	1,49 ^a	3.868,45 €
		7.678,58 €	5,56 ^a	42.672,43 €
Summe: 3.868,45 € - 42.672,43 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^b				
a Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgte unter Verwendung der ungerundeten Anzahl an Packungen basierend auf dem theoretischen Verbrauch. Die Angaben inkludieren Verwurf unter Berücksichtigung der Haltbarkeit. 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.				

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 3-13 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 3-13: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a				
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 3-13 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®) 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®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Kosteneinsparungen, die sich durch die geringere Applikationshäufigkeit von Sogroya® 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®) geringer. Durch die wöchentliche Gabe werden für Somapacitan (Sogroya®) rund 313 Nadeln pro Patient und Jahr weniger verbraucht. Die Kosten für eine Nadel belaufen sich auf 0,23 €². Somit entspricht dies einer Einsparung von 71,99 € pro Patient und Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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.

Tabelle 3-14: 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.	

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der vorab genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstums-hormonmangel	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a			
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 3-16 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 3-16: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Somapacitan (Sogroya®)	Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstums-hormonmangel	3.868,45 €-42.672,43 €	entfällt	entfällt	3.868,45 €-42.672,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a					
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 Erwachsenen erfolgt fast ausschließlich ambulant unter Betreuung eines Endokrinologen [4]. Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Erkrankung und muss dementsprechend behandelt werden [1].

Zur Behandlung des Wachstumshormonmangels sind in Deutschland neben Somapacitan mehrere einmal tägliche rekombinante Wachstumshormonpräparate zugelassen. Die einmal tägliche Wachstumshormon-Ersatztherapie führt auf Dauer häufig zu einer unzureichenden

Therapieadhärenz und -persistenz bei Patienten mit Wachstumshormonmangel [5-10]. Somapacitan ist das erste und einzige für Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel zugelassene Wachstumshormon-Präparat, welches die Applikationsfrequenz von einer einmal täglichen auf eine einmal wöchentliche Anwendung reduziert. In der bewertungsrelevanten Studie REAL JP zeigte Somapacitan Vorteile hinsichtlich der Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie und einer Verbesserung der Therapieadhärenz. Gegenüber anderen zugelassenen Präparaten bietet Somapacitan den Patienten auch 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].

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. Aufgrund der Vorteile der einmal wöchentlichen Gabe sowie der Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung ist es denkbar, dass Somapacitan bei therapienaiven Patienten bevorzugt eingesetzt wird. Nach Aussage der EMA hat Somapacitan das Potenzial, einen signifikanten Beitrag zur Patientenversorgung zu leisten [11]. 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 Wachstumshormonpräparaten nicht optimal behandelt werden können. Daher sind Therapieumstellungen auf Somapacitan auch bei therapieerfahrenen Patienten bei Nicht-Adhärenz denkbar.

In der bewertungsrelevanten Studie REAL JP wurde unter der Behandlung mit Somapacitan kein Therapieabbruch beobachtet. Auch hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit von Somapacitan wurden laut Fachinformation keine Probleme beobachtet [1]. 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 einen hohen therapeutischen Stellenwert im vorliegenden Indikationsgebiet einnehmen wird. 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, dem Studienbericht der bewertungsrelevanten Studie REAL JP 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. Novo Nordisk (2019): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4244 (REAL JP).
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. Feldt-Rasmussen U, Klose M (2017): Adult Growth Hormone Deficiency Clinical Management. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/>.
5. Bhosle M, Klingman D, Aagren M, Wisniewski T, Lee WC (2011): Human growth hormone treatment: Synthesis of literature on product delivery systems and administration practices. Journal for Specialists in Pediatric Nursing; 16(1):50-63.
6. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. (2016): Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol; 174(6):C1-8.
7. 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.
8. Holdaway IM, Hunt P, Manning P, Cutfield W, Gamble G, Ninow N, et al. (2015): Three-year experience with access to nationally funded growth hormone (GH) replacement for GH-deficient adults. Clinical Endocrinology; 83(1):85-90.
9. 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.
10. Rosenfeld RG, Bakker B (2008): Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract; 14(2):143-54.
11. 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.

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 erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel entsprechend qualifiziert und erfahren sind (z. B. Endokrinologen).

Dosierung

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung

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

Dosistitration

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

Der *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)-Spiegel im Serum (Bestimmung 3-4 Tage nach der Dosis) kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für den IGF-1 *Standard Deviation Score* (SDS) sollte der obere Normbereich angestrebt werden und 2 SDS nicht überschreiten. IGF-1 SDS-Spiegel im Zielbereich werden in der Regel innerhalb

von 8 Wochen Dosistitration erreicht. Bei einigen AGHD-Patienten kann eine längere Dosistitration erforderlich sein (siehe unten und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bewertung der Behandlung

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

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

Wechsel von anderen Wachstumshormonpräparaten

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

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

Orale 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).

Ausgelassene Dosis

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

Umstellung des Verabreichungstages

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

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

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

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (ab 60 Jahre)

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

Geschlecht

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Somapacitan wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen (aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Beginn einer Wachstumshormontherapie kann zu einer Hemmung der 11 β HSD-1 und verringerten Cortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter, zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt

werden, der eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Wachstumshormontherapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein. Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus sollten auf verringerte Cortisol-Serumspiegel und/oder die Notwendigkeit einer Glucocorticoid-Dosissteigerung überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Störung des Glukosestoffwechsels

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

Neoplasmen

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

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

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

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

Benigne intrakranielle Hypertension

Bei schweren und wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems empfohlen. Wird ein

Papillenödem bestätigt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Wachstumshormontherapie abgebrochen werden. Derzeit gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisierter intrakranieller Hypertension. Bei Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension erfolgen.

Schilddrüsenfunktion

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

Anwendung unter oraler Östrogentherapie

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

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

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

Antikörper

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

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, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Glucocorticoide

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

Orale Östrogene

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

Blutzuckersenkende Arzneimittel

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

Sonstige

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

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

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

Fertilität

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

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

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

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

Überdosierung (aus Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Somapacitan.

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

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

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

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

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

Subgruppen	Männer	Frauen, die kein orales Östrogen einnehmen	Frauen, die orales Östrogen einnehmen	Erwachsene mit GHD, im Kindesalter begonnen	Erwachsene mit GHD, im Erwachsenenalter begonnen	Alle
Beobachtet ^a	71 %	46 %	32 %	39%	60 %	53 %
Post-hoc Simulationen	100 %	96 %	70 %	84 %	92 %	90 %
a Die Studie war darauf ausgelegt, auf einen IGF-I-SDS-Spiegel über -0,5 zu titrieren						

Erhaltungsdosis

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

Klinische Sicherheit

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

Immunogenität

Bei Erwachsenen wurden keine Anti-Drug-Antikörper gefunden.

Inkompatibilitäten (aus Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

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

Dauer der Haltbarkeit (aus Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

2 Jahre.

Nach Anbruch

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

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

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

Vor und nach Anbruch

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

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

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

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

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

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

Der Pen darf nur für eine Person verwendet werden.

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

Einmal gefrorenes Sogroya® darf nicht mehr verwendet werden.

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

Vor der Anwendung ist immer eine Nadel aufzusetzen. Die Nadeln dürfen nicht mehrfach verwendet werden. Die Nadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen ohne aufgeschraubte Nadel aufbewahrt werden. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln,

Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

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

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

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

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® 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® 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®:

- 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 3-17: Übersicht der Maßnahmen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
keine	N/A	N/A
Wichtige potenzielle Risiken		
Neoplasien	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation Kontraindikation bei jeglicher Evidenz einer Tumoraktivität <i>Routinemäßige Aktivitäten zur</i>	keine

Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
	<i>Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation Besondere Warnung zu Neoplasien • Abschnitt 2 der Packungsbeilage Informationen zu Tumoren <i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i> Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte	
Typ-2-Diabetes mellitus	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit von der Indikation GHD und AGHD, vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration <i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation Besondere Warnung zur Einschränkung im Glukosemetabolismus • Abschnitt 2 der Packungsbeilage Informationen zu erhöhtem Blutzucker <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
Medikationsfehler (falsche Dosierungshäufigkeit)	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i> • 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	keine

Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
	den Schritten, die zu befolgen sind, wenn eine Einnahme vergessen wurde. • Abschnitt 5.1 der Fachinformation Information zur Erhaltungsdosis <i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i> • 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. • Abschnitt 3 der Packungsbeilage Informationen darüber, wie und wann Somapacitan anzuwenden ist <i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i> Rechtlicher Status: Somapacitan ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, verschrieben durch Fachärzte	
Fehlende Informationen		
Patient mit Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse >2 (nur für AGHD)	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration <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
Patienten mit schwerer	<i>Routinemäßige Risikokommunikation:</i>	keine

Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Leberfunktionsstörung	• Abschnitt 4.2 der Fachinformation Information zur individuellen Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Serum-IGF-1-Konzentration • Abschnitt 4.2 der Fachinformation Unter "Spezielle Populationen" sind Informationen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung enthalten <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	
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®; 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.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Public Assessment report. EMA/95144/2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 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 3-18: 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	Während der Somapacitan-Erhaltungstherapie sollte eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in etwa 6- bis 12-monatigen Abständen in Betracht gezogen werden, welche durch Auswertung der Biochemie (IGF-1-, Glukose- und Lipidspiegel), der Körperzusammensetzung und des Body-Mass-Index erfolgen kann. 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

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)
3	Kontrolle des Blutzuckerspiegels	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. S. 2 der Fachinformation, Abschnitt 4.4	nein
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®; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.