

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Somapacitan (Sogroya[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 A

*Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung
aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	41
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.3 Meta-Analysen	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	123
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	125
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	125
4.3.1.3.1.1 Körperhöhen-SDS – RCT	129

4.3.1.3.1.2	Wachstumsgeschwindigkeit – RCT.....	135
4.3.1.3.1.3	GHD-CIM ObsRO – RCT	145
4.3.1.3.1.4	GHD-CTB ObsRO – RCT	196
4.3.1.3.1.5	GHD-PTB – RCT	224
4.3.1.3.1.6	G-DAT – RCT	235
4.3.1.3.1.7	GH-PPQ – RCT	239
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	245
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	292
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	303
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	304
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	304
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	304
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	304
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	305
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	305
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	307
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	308
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	308
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	308
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	308
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	309
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	309
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	311
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	311
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	311
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	311
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	312
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	312
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	312
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	313
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	313
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	314
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	314
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	318
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	333
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	334
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	334
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	334
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	334
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	334

4.6 Referenzliste.....	336
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	344
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	348
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	350
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	351
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	362
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	410
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen	451

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan	26
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	41
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika, die in den Studien REAL 3 und REAL 4 erhoben wurden	51
Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden	52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)	106
Tabelle 4-13: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)	108
Tabelle 4-14: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)	108
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)	109
Tabelle 4-16: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)	111
Tabelle 4-17: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)	111
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie REAL 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, SAS)	117
Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie REAL 4 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, SAS)	118
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“	129
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus der Meta-Analyse	134
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“	135
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (als jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	140
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (standardisiert nach Alter und Geschlecht als Wachstumsgeschwindigkeits-SDS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-CIM ObsRO“	145
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-CIM ObsRO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des GHD-CIM ObsRO bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des GHD-CIM ObsRO bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Scores des GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Scores des GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die durchschnittliche Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse.....	177
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Responderanalyse (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte in den Scores) des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse.....	192
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Responderanalyse (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte in den Scores) des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse.....	194
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“	196

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des GHD-CTB ObsRO bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des GHD-CTB ObsRO bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Scores (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ aus der Meta-Analyse ...	219
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-PTB“	224
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-PTB“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des GHD-PTB bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des GHD-PTB bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Scores (Algorithmus II) des GHD-PTB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „G-DAT“	235
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „G-DAT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „G-DAT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „GH-PPQ“	239
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GH-PPQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „GH-PPQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	245
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3).....	258
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4).....	266
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3).....	268

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4).....	271
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3).....	272
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4).....	273
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3).....	274
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4).....	275
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichstelle nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medizinische Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)	276
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medikationsfehler nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4).....	277
Tabelle 4-71: Ergebnisse der UE-Gesamtraten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse	284
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse	285
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse	287
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Schwere UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse	287
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse	288
Tabelle 4-76: Ergebnisse zu „Reaktionen an der Einstichstelle“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse	289
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu „Medikationsfehlern“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse	291
Tabelle 4-78: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	293
Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	297
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4.....	301
Tabelle 4-81: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	305
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	305
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	306
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	306
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	307
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	309
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	309
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	310
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	310
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	312
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	312
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan	319
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	333
Tabelle 4-95: Suchstrategie für RCT in Medline	345
Tabelle 4-96: Suchstrategie für RCT in EMBASE	346
Tabelle 4-97: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	347
Tabelle 4-98: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	348
Tabelle 4-99: Liste der ausgeschlossenen Studien	351
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 3.....	362
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 4.....	390
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 3.....	411
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 4.....	427

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie REAL 3.....	113
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie REAL 4.....	114
Abbildung 4-4: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	134
Abbildung 4-5: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>).....	160
Abbildung 4-6: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>).....	160
Abbildung 4-7: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>).....	161
Abbildung 4-8: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>)	161
Abbildung 4-9: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>).....	163
Abbildung 4-10: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>).....	163
Abbildung 4-11: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>).....	164
Abbildung 4-12: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	164
Abbildung 4-13: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	173
Abbildung 4-14: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Domänenscore "Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	174
Abbildung 4-15: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	174
Abbildung 4-16: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	175
Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	175

Abbildung 4-18: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	176
Abbildung 4-19: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	176
Abbildung 4-20: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	177
Abbildung 4-21: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	180
Abbildung 4-22: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	180
Abbildung 4-23: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	181
Abbildung 4-24: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	181
Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	182
Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	183
Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	183
Abbildung 4-28: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	184
Abbildung 4-29: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	185
Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um	

15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	186
Abbildung 4-31: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	186
Abbildung 4-32: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	187
Abbildung 4-33: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	188
Abbildung 4-34: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	188
Abbildung 4-35: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	189
Abbildung 4-36: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS); Somapacitan versus Norditropin®	189
Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	190
Abbildung 4-38: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	191
Abbildung 4-39: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	191
Abbildung 4-40: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	192
Abbildung 4-41: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>).....	210

Abbildung 4-42: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>)	210
Abbildung 4-43: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>)	211
Abbildung 4-44: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, <i>in-trial</i>)	211
Abbildung 4-45: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	213
Abbildung 4-46: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	213
Abbildung 4-47: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	214
Abbildung 4-48: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	214
Abbildung 4-49: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	215
Abbildung 4-50: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	216
Abbildung 4-51: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	216
Abbildung 4-52: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	217
Abbildung 4-53: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	217
Abbildung 4-54: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	218
Abbildung 4-55: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	218
Abbildung 4-56: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	219
Abbildung 4-57: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	221
Abbildung 4-58: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	222

Abbildung 4-59: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>)	222
Abbildung 4-60: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, <i>in-trial</i>).....	223
Abbildung 4-61: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	278
Abbildung 4-62: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	279
Abbildung 4-63: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	279
Abbildung 4-64: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	280
Abbildung 4-65: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Schwere UE bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	281
Abbildung 4-66: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	282
Abbildung 4-67: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Todesfälle aufgrund von UE bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	283
Abbildung 4-68: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichstelle bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	289
Abbildung 4-69: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medikationsfehler bis Woche 52 (SAS, <i>in-trial</i>); Somapacitan versus Norditropin®	290
Abbildung 4-70: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 3	389
Abbildung 4-71: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 4	409

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit- und Hyperaktivitäts-Störung
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i>)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i>)
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>analysis of variance</i>)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGIS	<i>Clinician global impression of severity</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CT	Computertomografie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EC	Europäische Kommission
eCRF	elektronischer Prüfbogen (engl.: <i>electronic case report form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Studienende (engl.: <i>End of Study</i>)
EOT	Behandlungsende (engl.: <i>End of Treatment</i>)
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DAT	<i>Growth hormone device assessment tool</i>
GH	Wachstumshormon (engl.: <i>growth hormone</i>)
GHD	Wachstumshormonmangel (engl.: <i>growth hormone deficiency</i>)

Abkürzung	Bedeutung
GHD-CIM ObsRO	<i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-reported Outcome</i> ; auch bezeichnet als <i>Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer (TRIM-CGHD-O)</i>
GHD-CTB ObsRO	<i>Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-reported Outcome</i> ; auch bezeichnet als <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer (TB-CGHD-O)</i>
GHD-PTB	<i>Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure</i> ; auch bezeichnet als <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian (TB-CGHD-P)</i>
GH-PPQ	<i>Growth Hormone Patient Preference Questionnaire</i>
hGH	humanes Wachstumshormon (engl.: <i>human growth hormone</i>)
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IGF-1	<i>insulin-like growth factor 1</i>
IGFBP-3	<i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV/WRS	<i>Interactive video/web response system</i>
KI	Konfidenzintervall
MAR	Annahme von zufällig fehlenden Werten (engl.: <i>missing-at-random</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	Klinische Relevanzschwelle (engl.: <i>Minimal Important Difference</i>)
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
ObsRO	<i>Observer-Reported Outcome</i>
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PGIS	<i>Patient global impression of severity</i>

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
PP	<i>Per protocol set</i>
PRO	<i>Patient-reported outcome</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety analysis set</i>
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SDS	<i>standard deviation score</i>
SE	Standardfehler (engl.: <i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TB-CGHD-O	<i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer</i>
TB-CGHD-P	<i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TRIM-CGHD-O	<i>Treatment Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency - Observer</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	<i>World Health Organization</i>

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

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

Fragestellung

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

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 zu bestimmen [4].

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD) und dient der Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Somapacitan bei der Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels im Sinne von § 35a SGB V zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Datenquellen

Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse von zwei offenen, multinationalen RCTs REAL 3 und REAL 4, sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die gesamte verfügbare Evidenz berücksichtigen zu können, wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Eingeschlossene Studien mussten alle nachfolgend genannten Kriterien erfüllen. Studien wurden ausgeschlossen, wenn mindestens eines der genannten

Kriterien nicht erfüllt war, oder die Publikation keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Qualität der Studie, der Ergebnissicherheit oder der Validität der verwendeten Methodik lieferte.

Population (E1/A1)

Somapacitan ist zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels zugelassen [1]. Die Patientenpopulation entspricht der in der Fachinformation definierten und im vorliegenden Modul 4 A untersuchten Zielpopulation von Somapacitan:

- Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

Intervention (E2/A2)

Somapacitan ist als Injektionslösung in den Stärken 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml und 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen zugelassen und wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit subkutan in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm injiziert. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 0,16 mg/kg/Woche [1]. Die Dosis von Somapacitan sollte in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen, dem Körpergewicht und der IGF-1-Serumkonzentration individuell angepasst werden. Der durchschnittliche IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosiseinstellung dienen. Es wird angestrebt, den durchschnittlichen IGF-1 SDS-Spiegel in den Normbereich (zwischen +2 und -2, bevorzugt nah an 0 SDS) zu bringen.

Vergleichstherapie (E3/A3)

Für Orphan Drugs müssen Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien bestimmt. Die Vergleichstherapie entspricht dem in den Zulassungsstudien für Somapacitan eingesetzten Komparator, dem einmal täglich verabreichten rekombinanten Wachstumshormon (Somatropin) Norditropin® FlexPro® (im Folgenden bezeichnet als Norditropin®).

Norditropin® ist zur einmal täglichen subkutanen Injektion in den Stärken 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml und 15 mg/1,5 ml Injektionslösung zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon zugelassen [5]. Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel liegt bei 0,025 – 0,035 mg/kg/Tag.

Endpunkte (E4/A4)

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben aus § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV bewertet. Es werden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht haben.

Studientyp (E5/A5)

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien dargestellt. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Da für das zu bewertende Arzneimittel Somapacitan zulassungsrelevante RCTs vorliegen, werden für die Studiensuche lediglich RCTs eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Bei chronischen Erkrankungen wird durch den G-BA in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen [6, 7]. Da Wachstumshormonmangel eine chronische Erkrankung darstellt, werden nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Publikationstyp (E7/A7) und -sprache (E8/A8)

Um sicherzustellen, dass nur Studien in die Bewertung eingeschlossen werden, die den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen, werden nur Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten, um die Qualität der Studie, die Ergebnissicherheit und die Validität der verwendeten Methodik angemessen beurteilen zu können (z. B. anhand von CONSORT-Kriterien). Dies betrifft auch die Publikationssprache, so dass nur Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte getrennt auf Studien- und Endpunktebene und wurde in Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-F) dokumentiert.

Das Design und die Methodik eingeschlossener Studien werden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 und Anhang 4-E dokumentiert. Da ausschließlich Ergebnisse aus RCT für die Nutzenbewertung von Somapacitan herangezogen werden, erfolgte die Bewertung entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie dem CONSORT-Flow-Chart, siehe Anhang 4-E).

Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte werden gemäß der unter Abschnitt 4.2.5 definierten Methodik für jeden Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse und die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgen in Abschnitt 4.4.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Modul werden Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 herangezogen. Wenn möglich, wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) zur

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Von dieser Maßgabe wurde abgewichen, wenn eine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund einer zu hohen statistischen Heterogenität der Ergebnisse (gemessen anhand des p-Wertes für die Heterogenität und des Heterogenitätsparameters I^2 [8]) nicht möglich war. Für einige Auswertungen der Gesamtraten der UE konnte die Heterogenität nicht geschätzt werden, da in einer der beiden Studien keine Ereignisse auftraten. Eine gemeinsame Effektschätzung ist in diesem Fall nicht sinnvoll, deshalb werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zwar dargestellt, für die Gesamtaussage wird jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte (Wachstumsgeschwindigkeit, GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ) wurde keine Meta-Analyse berechnet und auf die Einzelstudienresultate zurückgegriffen.

Da die Studie REAL 3 mit 156 Wochen eine deutlich längere Studiendauer hatte als die Studie REAL 4 mit 52 Wochen, wurden die Ergebnisse der REAL 3 zu Woche 156 zusätzlich einzeln betrachtet.

Eine zusammenfassende Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Studienbeschreibung

REAL 3

Die Studie REAL 3 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan in unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Norditropin® bei präpubertären Kindern im Alter zwischen 2 Jahren + 26 Wochen und 9 Jahren (Mädchen) bzw. 10 Jahren (Jungen) mit einem Wachstumshormonmangel, die erstmalig eine Wachstumshormon-Ersatztherapie aufnehmen (Kohorte I).

Die Studie besteht aus einer 26-wöchigen Hauptphase, gefolgt von einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionsphase, sowie einer 104 Wochen umfassenden Sicherheitsextensionsphase. Daran schließt sich eine 208 Wochen umfassende einarmige Langzeitsicherheitsextensionsphase an, in der zusätzlich zur Kohorte I zwei weitere pädiatrische Altersgruppen (Kohorten II und III) untersucht wurden, sowie ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen, in dem keine Studienmedikation verabreicht wurde. Zu Beginn der Studie wurden 59 Kinder mit Wachstumshormonmangel im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen (0,04 mg/kg/Woche: n = 16; 0,08 mg/kg/Woche: n = 15; 0,16 mg/kg/Woche: n = 14) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag (n = 14) randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Region (Japan oder Rest der Welt) und innerhalb der Subgruppe „Rest der Welt“ zusätzlich nach Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre) und Geschlecht (Mädchen oder Jungen). Die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® erfolgte offen, allerdings waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Nach Beendigung der Extensionsphase

(Woche 52) wechselten alle Patienten der Somapacitan-Arme für die darauffolgende Sicherheitsextensionsphase auf Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Therapie in der Sicherheitsextensionsphase fort. In der vorliegenden Bewertung werden nur die durchgehend mit einer zugelassenen Dosierung von Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) sowie mit Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag) behandelten Patienten der Kohorte I bis zum Ende der Sicherheitsextensionsphase (insgesamt 156 Wochen Behandlungsdauer) betrachtet. Die in der einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase erhobenen Daten sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan nur sehr eingeschränkt verwendbar und werden daher nicht im Detail betrachtet.

Unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen (je 14 Patienten in einer Behandlungsgruppe) waren die Patientencharakteristika insgesamt ausgeglichen (Tabelle 4-12). Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten lag bei etwa 6 Jahren (Somapacitan: 6,1 Jahre; Norditropin®: 5,9 Jahre) mit einem etwas höheren Anteil männlicher Patienten (Somapacitan: 57,1 %; Norditropin®: 64,3 %). Die Patienten waren überwiegend weißer (Somapacitan: 57,1 %; Norditropin®: 50,0 %) oder asiatischer (Somapacitan: 42,9 %; Norditropin®: 42,9 %) Abstammung und wurden am häufigsten an Studienzentren in Indien (Somapacitan: 28,6 %; Norditropin®: 21,4 %), Japan (Somapacitan: 21,4 %; Norditropin®: 21,4 %), der Ukraine (Somapacitan: 7,1 %; Norditropin®: 28,6 %) und den USA (Somapacitan: 14,3 %; Norditropin®: 7,1 %) rekrutiert. Bei etwa 90 % lag ein idiopathischer Wachstumshormonmangel vor. Der Körperhöhen-SDS lag in der Somapacitan-Gruppe bei -3,8 und in der Norditropin®-Gruppe bei -3,4 und der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS bei -2,9 bzw. -3,1.

Die tatsächliche Beobachtungsdauer in der Studie REAL 3 (Tabelle 4-18) betrug 1093,6 (SD: 3,5) Tage in der Somapacitan- und 952,6 (SD: 302,7) Tage in der Norditropin®-Gruppe. Der Unterschied in der durchschnittlichen Beobachtungsdauer war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1051$). Die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer (Tabelle 4-18) in der Studie REAL 3 lag am Ende der Sicherheitsextensionsphase der Studie nach 156 Wochen in der Somapacitan-Gruppe bei 1047,5 (SD: 194,7) und in der Norditropin®-Gruppe bei 921,5 (SD: 367,6) Tagen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,2707$).

Im vorliegenden Modul werden gemäß der Modulvorlage Ergebnisse zu folgenden *a priori* geplanten Datenschnitten in Abschnitt 4.3.1.3 präsentiert:

- am Ende der Hauptphase (26 Wochen) der Studie (1. Datenschnitt vom 13.04.2018)
- am Ende der Extensionsphase (52 Wochen) der Studie (2. Datenschnitt: 12.10.2018)
- während der Sicherheitsextensionsphase nach 104 Wochen (3. Datenschnitt: 11.10.2019)
- am Ende der Sicherheitsextensionsphase nach 156 Wochen (4. Datenschnitt: 09.10.2020).

REAL 4

Die Studie REAL 4 ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal wöchentlichen Anwendung von Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Anwendung von Norditropin® bei präpubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel, die erstmalig eine Wachstumshormon-Ersatztherapie aufnehmen.

Zu Studienbeginn wurden 200 Patienten im Verhältnis von 2:1 auf die einmal wöchentliche Anwendung von Somapacitan in der Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche (N = 132) oder die einmal tägliche Anwendung von Norditropin® in der Dosierung von 0,034 mg/kg/Tag (N = 68), jeweils als subkutane Injektion, randomisiert und in der Hauptphase der Studie für 52 Wochen behandelt. Die Randomisierung wurde nach Region (Japan oder Rest der Welt), Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre), Geschlecht (Mädchen oder Jungen) sowie der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 µg/L oder ≥ 7,0 µg/L) stratifiziert, um eine Gleichverteilung dieser Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen sicherzustellen. In der an die Hauptphase anschließenden bis zu 3 Jahre umfassenden Sicherheitsextensionsphase setzten Patienten der Somapacitan-Gruppe ihre Therapie mit Somapacitan fort. Patienten, die zuvor Norditropin® erhielten, wurden auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) umgestellt. Nach Abschluss der Sicherheitsextensionsphase (Woche 208) wurde Patienten in Ländern, in denen Somapacitan für Kinder mit GHD nicht auf Rezept verfügbar war, angeboten, die Studienteilnahme und die Behandlung mit Somapacitan fortzusetzen, bis Somapacitan im jeweiligen Land des Patienten zur Verschreibung erhältlich ist oder spätestens bis September 2025. An die Behandlungsphase schloss sich ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen an, in dem keine Studienmedikation verabreicht wurde. Die in der einarmigen Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 4 und darüber hinaus erhobenen Daten sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan nur sehr eingeschränkt verwendbar und werden daher nicht im Detail betrachtet.

In beiden Behandlungsgruppen waren die Patientencharakteristika zu Baseline ausgeglichen (Tabelle 4-15). Eingeschlossene Patienten waren im Durchschnitt 6,4 Jahre alt und zum größeren Anteil männlich (ca. 75 % in jeder Behandlungsgruppe). Die Mehrheit der Patienten war weiß (Somapacitan: 59,1 %; Norditropin®: 52,9 %) oder asiatisch (Somapacitan: 34,8 %; Norditropin®: 41,2 %) und wurde an Studienzentren in den USA (ca. 25 % in jeder Behandlungsgruppe), Japan (jeweils ca. 15 %), Russland (Somapacitan: 12,9 %; Norditropin®: 5,9 %), Indien (Somapacitan: 8,3 %; Norditropin®: 13,2 %) und Korea (Somapacitan: 9,1 %; Norditropin®: 5,9 %) rekrutiert. Typischerweise war der Wachstumshormonmangel bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder (ca. 90 %) idiopathisch. Der Körperhöhen-SDS lag zu Baseline im Mittelwert bei -3,0 in der Somapacitan-Gruppe bzw. -3,5 in der Norditropin®-Gruppe, der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS bei -2,4 bzw. -2,5.

Die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer (Tabelle 4-19) in der Hauptphase der Studie REAL 4 betrug 371,7 (SD: 8,6) Tage in der Somapacitan- und 371,2 (SD: 3,7) Tage in der Norditropin®-Gruppe. Der Unterschied in der durchschnittlichen Beobachtungsdauer war

statistisch nicht signifikant ($p = 0,5792$). Die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer (Tabelle 4-19) in der Hauptphase der Studie REAL 4 betrug 369,2 (SD: 28,8) Tage in der Somapacitan-Gruppe und 370,1 (SD: 3,7) Tage in der Norditropin[®]-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,7267$).

Es werden die Ergebnisse der REAL 4-Studie aus dem *a priori* definierten Datenschnitt am Ende der Hauptphase (zu Woche 52) präsentiert.

Aussagekraft der Nachweise

REAL 3

Die Studie REAL 3 ist eine qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studie, die der zweithöchsten Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib) entspricht. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baseline-Kriterien Region (Japan oder Rest der Welt) und innerhalb der Subgruppe „Rest der Welt“ zusätzlich nach den Altersgruppen (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre) und Geschlecht (Mädchen oder Jungen), um trotz der vergleichsweise geringen Patientenzahlen eine homogene Verteilung dieser Faktoren zu ermöglichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als **niedrig** eingestuft. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für Ergebnisse, die durch Patienten bzw. deren Angehörige subjektiv berichtet worden sind. Hierunter fallen die Fragebögen „GHD-CIM ObsRO“, „GHD-CTB ObsRO“, „GHD-PTB“ und „GH-PPQ“ sowie Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für SUE, die sich definitionsgemäß aufgrund ihrer Natur objektiv erfassen lassen). Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als mäßig eingestuft. Für die objektiv erfassten Endpunkte „Körperhöhen-SDS“ und „Wachstumsgeschwindigkeit“ führt eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, so dass diese Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden und damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen.

REAL 4

Die Studie REAL 4 ist eine qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studie, die der zweithöchsten Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib) entspricht. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch, abgesehen vom offenen Studiendesign, auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Somit wird das Verzerrungspotential der Studie REAL 4 auf Studienebene insgesamt als **niedrig** bewertet. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial

für Ergebnisse, die durch Patienten bzw. deren Angehörige subjektiv berichtet worden sind. Hierunter fallen die Fragebögen „GHD-CIM ObsRO“, „GHD-CTB ObsRO“, „GHD-PTB“, „G-DAT“ und „GH-PPQ“ sowie Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für SUE, die sich definitionsgemäß aufgrund ihrer Natur objektiv erfassen lassen). Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als mäßig eingestuft. Für die objektiv erfassten Endpunkte „Körperhöhen-SDS“ und „Wachstumsgeschwindigkeit“ führt eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, so dass diese Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden und damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen.

Ergebnisse

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Mortalität		
Todesfälle wurden in den Studien REAL 3 und REAL 4 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst (siehe Tödliche UE in der Nutzenkategorie Sicherheit).		
Morbidität		
Körperhöhen-SDS		
Körperhöhen-SDS, Veränderung gegenüber Baseline ^a	REAL 3	52w: MWD: 0,35 [0,05; 0,65]; p = 0,0216 156w: MWD: 0,49 [0,13; 0,86]; p = 0,0088
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Wachstumsgeschwindigkeit (ergänzend dargestellt)		
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	REAL 3	52w: MWD: 1,80 [0,50; 3,09]; p = 0,0077 156w: MWD: 0,84 [-0,45; 2,13]; p = 0,1950
	REAL 4	52w: MWD: -0,48 [-1,13; 0,18]; p = 0,1520
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, Veränderung gegenüber Baseline	REAL 3	52w: MWD: 1,64 [-0,02; 3,31]; p = 0,0531 156w: MWD: 0,56 [-0,77; 1,88]; p = 0,4023
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GHD-CIM ObsRO		
Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -1,47 [-4,86; 1,93]; p = 0,3943
	REAL 3	156w: MWD: 3,97 [-11,46; 3,51]; p = 0,2893
Domäne Körperliche Funktion, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -0,41 [-4,25; 3,43]; p = 0,8327
	REAL 3	156w: MWD: -7,96 [-20,57; 4,65]; p = 0,2100
Domäne Soziales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -4,71 [-11,58; 2,17]; p = 0,1773
	REAL 3	156w: MWD: -0,36 [-11,52; 10,81]; p = 0,9489
Domäne Emotionales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -3,09 [-7,64; 1,45]; p = 0,1792
	REAL 3	156w: MWD: -1,71 [-11,10; 7,69]; p = 0,7146

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
GHD-CTB ObsRO		
Gesamtscore	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466 156w: MWD: -8,87 [-16,74; -1,01]; p = 0,0279
Physische Domäne	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495 156w: MWD: -15,17 [-24,09; -6,25] p = 0,0014 Hedges' g -1,18 [-2,05; -0,31]
Domäne Emotionales Wohlbefinden	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -4,86 [-10,81; 1,08]; p = 0,1076 156w: MWD: -10,93 [-23,59; 1,72] p = 0,0886
Domäne Beeinträchtigung	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -2,79 [-5,79; 0,21]; p = 0,0682 156w: MWD: -4,32 [-11,60; 2,97] p = 0,2382
GHD-PTB (ergänzend dargestellt)		
Gesamtscore	REAL 3	52w: MWD: -5,94 [-15,58; 3,69]; p = 0,2209 156w: MWD: -2,99 [-14,35; 8,37]; p = 0,5984
	REAL 4	52w: MWD: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	REAL 3	52w: MWD: -7,99 [-21,35; 5,36]; p = 0,2348 156w: MWD: -6,79 [-20,03; 6,45]; p = 0,3065
	REAL 4	52w: MWD: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242
Domäne "Beeinträchtigung"	REAL 3	52w: MWD: -3,89 [-12,71; 4,92]; p = 0,3790 156w: MWD: 0,93 [-11,09; 12,94]; p = 0,8774
	REAL 4	52w: MWD: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067
G-DAT (ergänzend dargestellt)		
Verwendung des Geräts insgesamt mit „einfach“ oder „sehr einfach“ angegeben	REAL 3	Nicht erhoben
	REAL 4	26w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 105 (96,3 %); Norditropin: 54 (96,3 %)
GH-PPQ (ergänzend dargestellt)		
Behandlung insgesamt bevorzugt / davon "stark" oder "sehr stark" bevorzugt / adhärenteres Verhalten	REAL 3	160w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 9 (81,8 %) / 9 (100 %) / 8 (88,9%) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 2 (18,2 %) / - / -
	REAL 4	56w: Somapacitan: 45 (90,0 %) / 21 (46,7 %) / 17 (37,8 %) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 5 (10,0 %) / - / -
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate jeglicher UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,11 [0,93; 1,34]; p = 0,2548
	REAL 3	156w: n. a. (Jeder Patienten hatte ≥ 1 Ereignis)
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,31 [0,35; 4,93]; p = 0,6892
	REAL 3	156w: RR: 1,00 [0,16; 6,14]; p = n. a.

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate der schweren UE ^b	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten 156w: RR: 0,33 [0,01; 7,55]; p = 0,5242
	REAL 4	52w: RR: 2,06 [0,23; 18,08]; p = 0,6150
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE ^b	REAL 3	52w: RR: 0,20 [0,01;3,82]; p = 0,2240 156w: RR: 0,20 [0,01;3,82]; p = 0,2240
	REAL 4	keine Ereignisse aufgetreten
Tödliche UE ^b	REAL 3	Es traten keine Todesfälle auf
	REAL 4	Es traten keine Todesfälle auf
UE nach SOC und PT	Keine signifikanten Behandlungsunterschiede	
Reaktionen an der Einstichstelle ^b	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten 156w: RR: 1,00 [0,07; 14,45]; p = n. a.
	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
Medikationsfehler ^b	REAL 3	keine Ereignisse aufgetreten
	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; n. a.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; G-DAT: Growth hormone device assessment tool; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; ObsRO: Observer-Reported Outcome; SDS: standard deviation score; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); PT: Preferred Term (nach MedDRA); a: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag; b: Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde verzichtet, da die Heterogenität aufgrund unzureichender Ereigniszahl nicht berechnet werden konnte		

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität

In beiden REAL-Studien sind keine Todesfälle eingetreten.

Es ist zu bedenken, dass der Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Mortalität im vorliegenden Indikationsgebiet grundsätzlich schwierig ist. Der Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen ist eine seltene Erkrankung, die unter einer adäquaten Substitutionstherapie in der Regel nicht tödlich verläuft. Gemäß der seit über 35 Jahren bestehenden Erfahrung im Einsatz des rekombinanten Wachstumshormons bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Wachstumshormonpräparaten, die einen messbaren Effekt auf die Mortalität der Patienten erwarten lassen.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Somapacitan die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ betrachtet. Ergänzend wird auf die Ergebnisse des Endpunkts

„Wachstumsgeschwindigkeit“ eingegangen, da die Wachstumsgeschwindigkeit einen weiteren klinisch bedeutsamen Parameter zur Beurteilung des Längenwachstums darstellt.

Körperhöhen-SDS

Da die Ergebnisse der REAL 3 und REAL 4 im Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ signifikant heterogen ($I^2 = 84 \%$; $p = 0,043$) sind, wurde auf eine gepoolte Effektschätzung verzichtet und die Gesamtaussage aus den Ergebnissen der Einzelstudien abgeleitet.

Die Ergebnisse des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ zeigen eine Zunahme des Körperhöhen-SDS nach Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie in beiden Behandlungsgruppen der REAL-Studien. In der Studie REAL 3 zeigte sich dabei eine statistisch signifikante Verbesserung zu Woche 52 (**MWD: 0,35 [0,05; 0,65]; $p = 0,0216$**) und noch stärker zum letzten Analysezeitpunkt zu Woche 156 (**MWD: 0,49 [0,13; 0,86]; $p = 0,0088$**) unter einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). In der größeren Studie REAL 4 wurde nach 52-wöchiger Behandlung eine zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare Änderung des Körperhöhen-SDS festgestellt (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). Damit ließ sich der in der Studie REAL 3 nach 52 Wochen beobachtete signifikante Vorteil von Somapacitan gegenüber Norditropin® nicht bestätigen.

Aufgrund dieser Ergebnisse und des statistisch signifikanten Vorteils für Somapacitan nach 52 und 156 Wochen Behandlung in der Studie REAL 3 wird davon ausgegangen, dass die erheblich weniger belastende einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan das Längenwachstum bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut fördert, wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®.

Ergänzend dargestellte Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

Da der Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ lediglich ergänzend dargestellt wird, wurde auf eine gepoolte Effektschätzung verzichtet und die Gesamtaussage aus den Ergebnissen der Einzelstudien abgeleitet.

Konsistent zu den Ergebnissen des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ wurde in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ eine deutlich positive Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit nach initialer Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. In der Analyse der „jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit“ in der Studie REAL 3 bestand nach 52 Wochen zeitweise ein statistisch signifikanter Vorteil für Somapacitan. Die Änderung im Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zeigte zu allen Zeitpunkten lediglich eine numerische Verbesserung. In der Studie REAL 4 wurde hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit eine unterschiedliche Effektrichtung beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch nur numerisch und hatte keinen relevanten Einfluss auf die Änderung der Körperhöhe (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). Insgesamt zeigen die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit weder einen Vor- noch einen Nachteil. Folglich wird davon ausgegangen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit unter der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan und

der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels vergleichbar ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Ergebnisse im patientenrelevanten Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus einer dreijährigen Untersuchung der Wirksamkeit in der Studie REAL 3 und einem Zeitraum von 52 Wochen in der Studie REAL 4. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils für Somapacitan hinsichtlich der Änderung der Körperhöhe nach 52 und 156 Wochen in der REAL 3 und unter Berücksichtigung der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien wird davon ausgegangen, dass **die erheblich weniger belastende einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan hinsichtlich der Förderung des Längenwachstums bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut wirksam** ist wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In die Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität fließen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte „GHD-CIM ObsRO“ und „GHD-CTB ObsRO“ ein, die eine Aussage zur Belastung der pädiatrischen Patienten durch ihre Erkrankung und Therapie erlauben. Für ein umfassendes Bild werden ergänzend die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Fragebögen GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ betrachtet, die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf weitere bedeutsame Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit Wachstumshormonmangel beleuchten.

Krankheitslast mit dem GHD-CIM ObsRO

Der **GHD-CIM ObsRO**-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der wesentlichen Aspekte der Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel. In den drei Domänen des Fragebogens werden krankheitsbedingte physische, soziale und emotionale Beeinträchtigungen des Kindes durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren direkten Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes berichtet. Die Domäne „Körperliche Funktion“ beschreibt Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Aktivität des Kindes. In der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ werden negative Einflüsse auf die soziale Interaktion berichtet (z. B. ob die Kinder aufgrund ihrer Größe von Anderen gehänselt oder anders behandelt werden). In der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ wird die Häufigkeit negativer emotionaler Zustände des Kindes wie Nervosität, Ängstlichkeit, Besorgnis oder aufgebracht sein abgefragt. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Belastung des Kindes durch die Erkrankung erlaubt. Ein höherer Score deutet auf eine höhere Belastung durch die Erkrankung hin.

Die Erfassung der Krankheitslast mit dem GHD-CIM ObsRO erfolgte in beiden REAL-Studien zu Baseline, nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Für die vorliegende Bewertung liegen Ergebnisse von stetigen Auswertungen (als Änderung gegenüber Baseline) sowie der *post hoc* durchgeführten Responderanalysen vor. Zur

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) herangezogen sowie zusätzlich die Ergebnisse der Studie REAL 3 nach 156 Wochen dargestellt.

Nach initialer Aufnahme der Wachstumshormon-Ersatztherapie wurde in der Meta-Analyse der beiden Studien im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine deutliche Verringerung der Domänenscores, insbesondere in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“, sowie im Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen festgestellt, was einer Reduktion der Krankheitslast entspricht (Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-24). Weder bei stetigen (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20) noch binären Auswertungen (Tabelle 4-38; Tabelle 4-39; Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-40) der Scores des GHD-CIM ObsRO wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Ergebnisse der Scores des GHD-CIM ObsRO legen eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast unter Somapacitan und Norditropin® nahe. Über 52 Wochen hinaus wurde die Krankheitslast nur in der 156 Wochen umfassenden randomisierten Behandlungsphase der Studie REAL 3 untersucht, wobei keine relevante Änderung der Scores mehr verzeichnet werden konnte (Tabelle 4-34).

Damit kann davon ausgegangen werden, dass **beide Wachstumshormon-Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels erreichen.**

Therapiebelastung mit dem GHD-CTB ObsRO

Der **GHD-CTB ObsRO**-Fragebogen beschreibt die Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel umfassend in drei Dimensionen [9]. Die Physische Domäne bildet die durch Injektionen verursachte körperlichen Belastung, insbesondere Schmerzen, Blutergüsse und Brennen, ab. Die Domäne „emotionales Wohlbefinden“ umfasst u. a. Angst vor oder Abneigung gegenüber Injektionen, die Häufigkeit von Injektionen und das Gefühl aufgrund der Injektionsnotwendigkeit anders zu sein. Die Domäne „Beeinträchtigung“ untersucht die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Notwendigkeit regelmäßiger Injektionen, beispielsweise Unterbrechungen von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Verabreichung von Injektionen zu einer festgelegten Tageszeit. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Therapiebelastung erlaubt. Ein höherer Wert in den Scores des GHD-CTB ObsRO bedeutet eine höhere Belastung der Patienten durch die Therapie.

Die Erfassung der Therapiebelastung mit dem GHD-CTB ObsRO erfolgte in beiden REAL-Studien nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Es erfolgte keine Erhebung zur Baseline, da der Fragebogen GHD-CTB ObsRO nicht für therapie-naive Patienten vorgesehen ist. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Bewertung auf die *post hoc* Durchführung von Responderanalysen verzichtet. Es liegen Ergebnisse stetiger Auswertungen (als Gruppenmittelwertsunterschied zum jeweiligen Analysezeitpunkt) vor. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die meta-

analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) herangezogen sowie zusätzlich die Ergebnisse der Studie REAL 3 nach 156 Wochen dargestellt.

In der Meta-Analyse der beiden Studien wurden nach 52 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan gegenüber Norditropin® im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466**) und dem Score der Physischen Domäne (**MWD [95 %-KI]: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495**) des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens festgestellt (Tabelle 4-45). Nach 52 Wochen war der Behandlungsunterschied in den Domänen „Beeinträchtigung“ und "Emotionales Wohlbefinden" zwar nicht signifikant, allerdings zeigten sich deutliche numerische Vorteile für Somapacitan. Damit führt Somapacitan zu einer geringeren Therapiebelastung als Norditropin® in allen untersuchten Domänen.

In der REAL 3 wurden zum letzten untersuchten Zeitpunkt nach 156 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -8,87 [-16,74; -1,01]; p = 0,0279**) und in der Physischen Domäne (**MWD [95 %-KI]: -15,17 [-24,09; -6,25] p = 0,0014**) beobachtet. Der in der Physischen Domäne nach 156 Wochen beobachtete Behandlungsunterschied erreichte dabei ein klinisch relevantes Ausmaß (**Hedges' g [95 %-KI]: -1,18 [-2,05; -0,31]**).

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante und teils klinisch relevante Vorteile für Somapacitan im Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“. Diese konsistenten und in allen untersuchten Dimensionen durchweg positiven Ergebnisse verdeutlichen, dass **die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer umfassend reduzierten Belastung durch die Therapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® führt.**

Ergänzend dargestellte Ergebnisse in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nachfolgend werden die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Fragebögen GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ auf Ebene der Einzelstudien ergänzend betrachtet.

Der **GHD-PTB** ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, um das Ausmaß der Belastung durch die Wachstumshormon-Therapie der pädiatrischen Patienten bei den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten in den Domänen „emotionales Wohlergehen“ (z. B. Angst davor, dem Kind die Injektionen nicht richtig zu verabreichen, Schmerzen zuzufügen oder die Frustration über das Verhalten des Kindes im Zusammenhang mit Injektionen) und „Beeinträchtigung“ (z. B. des sozialen Lebens, der Reisepläne oder der täglichen Routine) zu untersuchen. Aus den beiden Domänenscores kann ein Gesamtscore errechnet werden, wobei ein höherer Score für eine höhere Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten steht. Wie auch beim GHD-CTB ObsRO, erfolgte die Erfassung der Therapiebelastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten mit dem GHD-PTB in beiden REAL-Studien nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Es wurden die Ergebnisse der stetigen Auswertungen aus beiden Studien zu Woche 52 sowie der Studie REAL 3 nach 156 Wochen ergänzend dargestellt. Im Endpunkt **GHD-PTB** konnte unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber einmal täglichem Norditropin® eine statistisch

signifikant geringere Therapiebelastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel gezeigt werden (Tabelle 4-50). Obwohl sich in der Studie REAL 3 lediglich numerische Vorteile für die Therapie mit Somapacitan zeigen ließen, wurden in der Studie REAL 4 nach 52 Wochen sowohl im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031**) als auch in den beiden Domänenscores des GHD-PTB, in der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ (**MWD [95 %-KI]: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242**) und im Domänenscore „Beeinträchtigung“ (**MWD [95 %-KI]: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067**), statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan nachgewiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Somapacitan nicht nur zu einer signifikant geringeren Belastung der betroffenen Kinder, sondern auch zu einer signifikant geringeren Belastung deren Eltern durch die Wachstumshormon-Ersatztherapie führt.

Mit dem Fragebogen **G-DAT** wurde in der Studie REAL 4 die Einfachheit bzw. Komplexität in der Handhabung und Lagerung (z. B. Dosiseinstellung, Injektion, Aufbewahrung) des Injektionsgeräts nach 26 Wochen Behandlung bewertet. Solche Vorteile in der Anwendung können zur Reduktion der Therapiebelastung auf Patienten und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte führen und patientenindividuell einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel haben [10]. Laut den ergänzend dargestellten Umfrageergebnissen des G-DAT empfanden fast alle Patienten die Handhabung und Lagerung von Somapacitan als einfach oder sehr einfach (Tabelle 4-53). Da die beiden in den Studien eingesetzten Präparate Fertipens verwenden, die auf derselben FlexPro®-Technologie beruhen, wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der Einfachheit in der Handhabung und Lagerung erwartet oder beobachtet.

Mit dem Fragebogen **GH-PPQ** bewerteten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern mit Wachstumshormonmangel vier Wochen nach einem Behandlungswechsel (Woche 160 in REAL 3 bzw. Woche 56 in REAL 4) von einmal täglichem Norditropin® auf einmal wöchentliches Somapacitan, inwieweit eine Präferenz für eine der beiden Therapien besteht. Aufgrund der teils erheblichen Unterschiede in der Anwendung diverser Wachstumshormonpräparate spielen Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats und stellen einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung der Therapietreue dar [10]. Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten GH-PPQ sind in beiden Studien konsistent und deuten eine sehr starke Präferenz für die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® an (Tabelle 4-56). Nach Aussagen der Befragten ist diese Präferenz insbesondere in der stark verringerten Anzahl der notwendigen Injektionen unter Somapacitan, einem geringeren Risiko, die Anwendung zu vergessen, sowie einer reduzierten Angst der Kinder vor Injektionen unter Somapacitan begründet. Auch gab die Mehrheit an, nach eigener Einschätzung unter der Therapie mit Somapacitan adhärenter zu sein. Diese subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Therapieadhärenz der Befragten spiegelte sich auch in der mittels eines elektronischen Patiententagebuchs gemessenen Therapieadhärenz wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, wobei in REAL 4 der Anteil

Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm mit 79,6 % der Patienten tendenziell höher war als im Norditropin®-Arm mit 60,3 %.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten „GHD-CIM ObsRO“ und „GHD-CTB ObsRO“ aus der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 nach 52 Wochen Behandlung sowie die Ergebnisse der Studie REAL 3 nach 156 Wochen Behandlung. Die im GHD-CIM ObsRO-Fragebogen beobachteten Effekte deuten auf eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels unter Somapacitan wie unter dem einmal täglichen Norditropin® hin. Demgegenüber verdeutlichen statistisch signifikante Vorteile im Gesamtscore und in der Physischen Domäne sowie numerische Vorteile in anderen Domänen des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer geringeren Therapiebelastung bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® führt. Der zum letzten Untersuchungszeitpunkt nach 156 Wochen in der Studie REAL 3 erstmalig beobachtete klinisch relevante Vorteil für Somapacitan in der Physischen Domäne deutet auf eine unterschiedliche Entwicklung hinsichtlich der wahrgenommenen Belastung unter den beiden Therapien hin. Unter Berücksichtigung der jahrelangen Fortführung der Wachstumshormon-Ersatztherapie bis zum Erreichen der Erwachsenengröße ist nicht ausgeschlossen, dass bei einer längeren Untersuchung des Behandlungseffekts als es in den Studien möglich war, deutlichere Behandlungsunterschiede zugunsten von Somapacitan zutage treten.

Diese Vorteile von Somapacitan werden durch weitere positive Effekte ergänzt:

- Somapacitan führt nicht nur zu einer statistisch signifikant geringeren Belastung durch die Therapie bei den betroffenen Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, sondern auch bei deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten.
- Somapacitan wird von den meisten Befragten gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin®, insbesondere aufgrund der erheblich reduzierten Anzahl der benötigten Injektionstage, stark bevorzugt und führt zu einer subjektiv wahrgenommenen und messbaren Steigerung der Therapieadhärenz gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®.

Folglich bestehen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität positive Ergebnisse für Somapacitan in allen untersuchten Endpunkten.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit

In der Nutzenkategorie Sicherheit werden die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ herangezogen, die gemäß den Anforderungen der Modulvorlage als Gesamtraten

(der jeglichen UE, SUE, schweren UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) und auf Ebene der SOC und PT ausgewertet wurden. Die Ergebnisse zu UE werden durch Auswertungen zum Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle für die Bewertung der Verträglichkeit der subkutan anzuwendenden Wachstumshormon-Präparate sowie zu Medikationsfehlern ergänzt.

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 nach 52 Wochen sowie die Ergebnisse der REAL 3 nach 156 Wochen herangezogen. Für einige Auswertungen der Gesamtraten der UE konnte die Heterogenität nicht geschätzt werden, da in einer der beiden Studien keine Ereignisse auftraten. Da eine gemeinsame Effektschätzung in diesem Fall nicht sinnvoll ist, wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse zwar dargestellt, für die Gesamtaussage wurde jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen.

In der meta-analytisch gepoolten Auswertung der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 (Tabelle 4-71) wurden keine relevanten Unterschiede im Auftreten von UE berichtet. Die Häufigkeit jeglicher UE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,93; 1,34] $p = 0,2548$). Fast alle berichteten UE waren nicht schwer (mild oder moderat) und standen in den meisten Fällen nicht im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (Tabelle 4-71). Die Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT nach MedDRA zeigen, dass es sich am häufigsten um respiratorische Infekte aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ handelte (Tabelle 4-72). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auch auf Ebene der SOC und PT festgestellt. SUE (Tabelle 4-71) traten lediglich bei einzelnen Patienten und unter der Behandlung mit Somapacitan bzw. Norditropin® ähnlich selten (RR [95 %-KI]: 1,31 [0,35; 4,93]; $p = 0,6892$) auf.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der REAL 3 nach Betrachtung des gesamten Behandlungszeitraums von 156 Wochen berichtet.

Weitere Auswertungen der UE wurden auf Einzelstudienebene betrachtet. Schwere UE wurden in beiden Studien unter Somapacitan bzw. Norditropin® sehr selten berichtet (Tabelle 4-59). Nur bei zwei Patienten in der Norditropin®-Gruppe der Studie REAL 3 wurde die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen (PT „Arzneimittelüberempfindlichkeit“ und PT „Nephrotisches Syndrom“). Es sind keine Todesfälle in den Studien berichtet worden (Tabelle 4-59).

Aus den Zusatzauswertungen der „Reaktionen an der Einstichstelle“ ergibt sich, dass Reaktionen an der Einstichstelle in beiden Studien nur bei einzelnen Patienten auftraten, ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Somapacitan eine sehr gute Verträglichkeit, ähnlich der von Norditropin®, auf und es besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reaktionen wie Schmerzen an der Einstichstelle, Rötungen oder Juckreiz, die bei anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten gegenüber der einmal täglichen Wachstumshormon-Ersatztherapie häufiger berichtet wurden [11, 12].

Die von Patienten als einfach oder sehr einfach bewertete Anwendung und Handhabung von Somapacitan (siehe Ergebnisse des G-DAT) spiegelt sich im seltenen (nur bei einzelnen

Patienten in der REAL 4) Auftreten von Medikationsfehlern wider. Diesbezüglich wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-70).

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Sicherheit sind die Ergebnisse im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Weder in der Betrachtung der Meta-Analyse nach 52 Wochen noch in den auf Einzelstudienebene betrachteten Analysen des Endpunkts wurden statistisch signifikante oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan und der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® im Auftreten von UE festgestellt. Damit zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®.

Subgruppenanalysen

Die Auswertungen der Subgruppen wurden auf meta-analytisch zusammengefassten Studien REAL 3 und REAL 4 durchgeführt. In der Auswertung der Subgruppen ergaben sich keine Hinweise auf eine potenzielle Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht und Region (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die einmal tägliche Injektion mit rekombinantem Wachstumshormon hat sich seit Jahrzehnten als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel etabliert [13]. Bei früher Diagnosestellung und guter Therapieadhärenz, kann durch die Substitutionstherapie eine adulte Körpergröße im elterlichen Zielgrößenbereich erreicht werden [13-15]. Die Wachstumshormon-Ersatztherapie ermöglicht den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel jedoch nicht nur ihr genetisches Wachstumspotenzial weitestgehend auszuschöpfen, sondern führt auch zu gesteigertem Selbstwertgefühl, emotionalem Wohlbefinden und besserer Stimmungslage [13]. Da die Wachstumshormon-Substitutionstherapie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden muss, summieren sich die täglich notwendigen Injektionen über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte der Therapie zu einer zunehmenden Belastung und können die Therapieadhärenz stark beeinträchtigen [16, 17]. Aus Untersuchungen bei Kindern mit Wachstumshormonmangel ist bekannt, dass bei Anwendung des einmal täglichen Wachstumshormons bereits das Auslassen von einer von sieben Dosen pro Woche das Längenwachstum messbar beeinträchtigt [18-20]. Besonders anfällig für Nichtadhärenz sind Kinder, die in die Pubertät kommen und wenn ihnen die Durchführung der Injektionen von den Eltern übertragen wird [21]. Bei Kleinkindern werden die Injektionen meist noch durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass sich auch die

Belastung der Eltern auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann [22]. Eine möglichst hohe Therapieadhärenz ist bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel von entscheidender therapeutischer Bedeutung, um das verbleibende Wachstumspotenzial optimal auszunutzen [23]. Neben Patientenschulungen und Versorgungsoptimierung können insbesondere eine Verringerung der Therapiebelastung durch langwirksame Präparate, die eine Reduktion des Dosierintervalls ermöglichen, und die patientenindividuelle Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats die Therapieadhärenz verbessern [24]. Folglich besteht in der vorliegenden Indikation ein signifikanter therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen, die das Potenzial haben langfristig ein hohes Maß an Therapietreue aufrechtzuerhalten.

Als ein langwirksames Präparat ermöglicht Somapacitan den Patienten **bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) einzusparen** und adressiert damit direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation. Gegenüber anderen langwirksamen Präparaten ist Somapacitan eine flexibel und einfach anzuwendende Therapiealternative mit sehr guter Verträglichkeit, welche nicht nur die Injektionsfrequenz, sondern auch den mit Injektionen verbundenen Schmerz reduzieren kann. Die EMA hat die Vorteile von Somapacitan gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten [3]. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt worden ist [2, 3].

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

Die Ergebnisse in der Kategorie Morbidität bestätigen, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan hinsichtlich der Förderung des Längenwachstums bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut wirksam ist wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®. Aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormon-Ersatztherapie, die Funktion des fehlenden endogenen Hormons durch Substitution wiederherzustellen, bestehen zwischen Somapacitan und Norditropin® keine relevanten Unterschiede im molekularen Wirkmechanismus, die unterschiedliche Effekte auf das Längenwachstum erwarten lassen.

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

Schmerzen, Brennen und Blutergüsse, erfahren. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass die in die REAL-Studien eingeschlossenen Patienten therapienaiv waren und der Behandlungseffekt nur für einen maximalen Zeitraum von bis zu 3 Jahren nach initialer Therapieaufnahme untersucht werden konnte. Aufgrund der über die Jahre akkumulierenden Therapiebelastung und einsetzenden Therapiemüdigkeit ist es plausibel anzunehmen, dass bei einer noch längeren Beobachtung zunehmend größere Unterschiede im Behandlungseffekt einer einmal wöchentlichen Gabe gegenüber einer einmal täglichen Gabe zu erwarten sind. In der vorliegenden Therapiesituation ist auch die unter Somapacitan beobachtete geringere Belastung der Eltern von betroffenen Patienten von großer Bedeutung für die Therapietreue, da insbesondere bei jüngeren Kindern die Injektionen in der Regel von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten verabreicht werden. Über drei Viertel der Therapiewechsler in den Somapacitan-Studien gaben an, dass sie die Behandlung mit Somapacitan, vor allem aufgrund der geringeren Anzahl der benötigten Injektionen, gegenüber dem einmal täglichen Wachstumshormon bevorzugen und die Behandlung mit Somapacitan eher einhalten würden. Diese subjektiv „gefühlte“ bessere Therapietreue spiegelt sich in einem tendenziell höheren Anteil an Patienten mit einer Therapieadhärenz von $\geq 95\%$ (ermittelt mittels eines elektronischen Patiententagebuchs) unter Somapacitan wider.

In der Nutzenkategorie Sicherheit zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®. Anders als bei anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten besteht unter Somapacitan kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Rötungen oder Juckreiz [11, 12].

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen für Somapacitan Vorteile in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die beobachteten Vorteile umfassen insbesondere eine geringere Therapiebelastung sowie weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Versorgung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, die das Potenzial haben, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern. Diese positiven Effekte werden in ihrer Gesamtheit als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eingestuft, die einem Zusatznutzen von geringem Ausmaß entspricht. Da die zur Bewertung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse aus einer Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 abgeleitet werden und subjektiv berichteten Endpunkten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit entstammen, wird für die Ableitung des Zusatznutzens folglich ein Hinweis als Aussagesicherheit festgelegt. Für Somapacitan zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wird daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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 zu bestimmen [4].

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet A: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD) und dient der Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Somapacitan bei der Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels im Sinne von § 35a SGB V zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind Ergebnisse aus RCT.

Die Fragestellung umfasst folgende Kriterien:

Population: Die Patientenpopulation umfasst Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels. Diese Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation in dem der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegten zugelassenen Anwendungsgebiet von Somapacitan.

Intervention: Die zugelassenen verfügbaren Stärken von Somapacitan sind 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml und 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen. Somapacitan wird als eine einmal wöchentliche subkutane Injektion angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Somapacitan bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels 0,16 mg/kg/Woche [1]. Die Dosis sollte unter Verwendung des IGF-1-Spiegels im Serum als Kontrollwert individuell angepasst werden.

Vergleichstherapie: Somapacitan ist ein Wirkstoff zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, bei der keine zVT zu bestimmen ist. Der medizinische Zusatznutzen von Somapacitan gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien bestimmt. Als Vergleichstherapie wird der in den zulassungsbegründenden Studien für Somapacitan eingesetzte Komparator, das einmal tägliche rekombinante Wachstumshormon (Somatropin) Norditropin® herangezogen.

Endpunkte: Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) bewertet. Nähere Erläuterungen finden sich im Abschnitt 4.2.2.

Studientypen: Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien dargestellt. Dazu sollen vorrangig direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen werden. Entsprechend den Anforderungen des G-BA bei chronischen Erkrankungen sollte die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Auswahl von Studien für die Bewertung wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps und der Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in Tabelle 4-2 dargestellt und begründet. Als zusätzliches Kriterium für die Auswahl von Studien wurden der Publikationstyp sowie die Publikationssprache aufgenommen (siehe Tabelle 4-2). Dadurch soll eine angemessene Beurteilung der Validität der verwendeten Methodik und Ergebnissicherheit sichergestellt werden.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD)	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Somapacitan in der zugelassenen Dosierung und Anwendung	A2	Andere Prüfintervention als E2
Vergleichstherapie ^a	E3	nicht zutreffend	A3	nicht zutreffend
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Publikations-sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
a: Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Aus diesem Grund erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien, in denen die Vergleichstherapie Norditropin® war. GHD: Wachstumshormonmangel (engl.: <i>growth hormone deficiency</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Somapacitan ist zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels zugelassen [1]. Die Patientenpopulation entspricht der in der Fachinformation definierten und im vorliegenden Modul 4 A untersuchten Zielpopulation von Somapacitan:

- Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels

Intervention (E2/A2)

Somapacitan ist als Injektionslösung in den Stärken 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml und 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen zugelassen und wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit subkutan in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm injiziert. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 0,16 mg/kg/Woche [1]. Die Dosis von Somapacitan sollte in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen, dem Körpergewicht und der IGF-1-Serumkonzentration individuell angepasst werden. Der durchschnittliche IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur

Dosiseinstellung dienen. Es wird angestrebt, den durchschnittlichen IGF-1 SDS-Spiegel in den Normbereich (zwischen +2 und -2, bevorzugt nah an 0 SDS) zu bringen.

Vergleichstherapie (E3/A3)

Für Orphan Drugs müssen Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien bestimmt. Die Vergleichstherapie entspricht dem in den Zulassungsstudien für Somapacitan eingesetzten Komparator, dem Somatotropin-Präparat Norditropin®.

Norditropin® ist zur einmal täglichen subkutanen Injektion in den Stärken 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml und 15 mg/1,5 ml Injektionslösung zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon zugelassen [5]. Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel liegt bei 0,025 – 0,035 mg/kg/Tag.

Endpunkte (E4/A4)

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben aus § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV bewertet. Es werden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht haben.

Studientyp (E5/A5)

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudien dargestellt. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO sind für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Da für das zu bewertende Arzneimittel Somapacitan zulassungsrelevante RCTs vorliegen, werden für die Studiensuche lediglich RCTs eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Bei chronischen Erkrankungen wird durch den G-BA in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen [6, 7]. Da Wachstumshormonmangel eine chronische Erkrankung darstellt, werden nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Publikationstyp (E7/A7) und -sprache (E8/A8)

Um sicherzustellen, dass nur Studien in die Bewertung eingeschlossen werden, die den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen, werden nur Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten, um die Qualität der Studie, die Ergebnissicherheit und die Validität der verwendeten Methodik angemessen beurteilen zu können (z. B. anhand von CONSORT-Kriterien). Dies betrifft auch

die Publikationssprache, so dass nur Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen werden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine

Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 05.09.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs in MEDLINE und EMBASE wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [25]. Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank adaptiert. Eine Beschränkung bezüglich des Publikationszeitraums wurde nicht vorgenommen.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 06.09.2023 in den folgenden Registern:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet; eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

Ergänzend wurde im Clinical-Data-Portal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Die Suche im Clinical-Data-Portal der EMA und im AMIS wurde am 08.09.2023 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Somapacitan entsprechend der oben beschriebenen Methodik am 07.09.2023 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den im Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten haben, wurde versucht, durch Diskussion Konsens zu finden. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden eindeutig nicht relevante Treffer mittels Screenings der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht eindeutig bewertet werden konnten, wurden im zweiten Schritt im Volltext gesichtet, um festzustellen, ob die Studie den Einschlusskriterien entspricht und keine Ausschlusskriterien zutrafen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Kriterien des Studiendesigns ein, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern. Zudem wurde durch Abgleich von Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einstufung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und eine Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht verändern würde.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse eines jeden Endpunkts hinsichtlich der Verblindung der Endpunkterheber, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weiterer potenziell verzerrender Umstände bewertet. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Verzerrungsaspekte feststellen ließen, die die Aussage der Ergebnisse bei ihrer Behebung grundlegend verändert hätten.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte zunächst studienübergreifend, danach endpunktspezifisch auf Grundlage der identifizierten Quellen und unter Berücksichtigung der Hinweise in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik eingeschlossener Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Da ausschließlich Ergebnisse aus RCT für die Nutzenbewertung von Somapacitan herangezogen werden, erfolgte die Bewertung entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie dem CONSORT-Flow-Chart, siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

In den für die Nutzenbewertung von Somapacitan im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien REAL 3 und REAL 4 wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Patientencharakteristika zu Baseline bzw. zur Screening-Untersuchung erhoben und dokumentiert. Die Beschreibung der Patientencharakteristika in den Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika, die in den Studien REAL 3 und REAL 4 erhoben wurden

Patientencharakteristika
Alter (Jahre) und Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre)
Geschlecht (weiblich, männlich)
Ethnizität (Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Nicht Latino, Nicht berichtet)
Bevölkerungsgruppe (Andere, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Weiß, Nicht berichtet)
Länder
Ursache des Wachstumshormonmangels (Idiopathisch, Organisch)
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (µg/L) zu Baseline
Körpergewicht (kg) zu Baseline
Body-Mass-Index (kg/m ²) zu Baseline
Körperhöhe (m) zu Baseline
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zu Baseline
Körperhöhen-SDS zu Baseline
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline
IGF-1 SDS zu Baseline
Knochenalter (Jahre) zur Screening-Untersuchung
Körperhöhe der Mutter (cm) ^a
Körperhöhe des Vaters (cm) ^a
Häufigste Begleitmedikationen (bei mind. 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)
Häufigste Begleiterkrankungen (bei mind. 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)

Patientencharakteristika
a: liegen nur für die Studie REAL 4 vor GH: Wachstumshormon; IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; SDS: <i>standard deviation score</i>

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte

Nachfolgend werden die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte beschrieben.

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, die „Verkürzung der Krankheitsdauer“, die „Verlängerung des Überlebens“, die „Verringerung von Nebenwirkungen“ sowie die „Verbesserung der Lebensqualität“. Insgesamt werden zu diesen Effekten die im Folgenden beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der in den für die Nutzenbewertung von Somapacitan relevanten Studien REAL 3 und REAL 4 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Nutzendimension	Endpunkt
Mortalität	- ^a
Morbidität	- Körperhöhen-SDS - Wachstumsgeschwindigkeit (<i>ergänzend dargestellt</i>)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure (GHD-CIM) Observer-Reported Outcome (ObsRO) - Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) Observer-Reported Outcome (ObsRO) - Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB) (<i>ergänzend dargestellt</i>) - Growth hormone device assessment tool (G-DAT) (<i>ergänzend dargestellt</i>) - Growth Hormone Patient Preference Questionnaire (GH-PPQ) (<i>ergänzend dargestellt</i>)
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE) - Jegliche UE - Schwerwiegende UE (SUE) - UE nach Schweregrad - Therapieabbruch aufgrund von UE - Tödliche UE - Reaktionen an der Einstichstelle - Medikationsfehler
a: Mortalität war kein Zielkriterium in den bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4, jedoch wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Diese Ergebnisse werden bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt (als tödliche UE)	

Nutzendimension	Endpunkt
	b: UE werden gemäß den Anforderungen der Modulvorlage dargestellt. G-DAT: <i>Growth hormone device assessment tool</i>; GHD-CIM: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure</i>; GHD-CTB: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure</i>; GHD-PTB: <i>Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure</i>; GH-PPQ: <i>Growth Hormone Patient Preference Questionnaire</i>; ObsRO: <i>Observer-Reported Outcome</i>; SDS: <i>standard deviation score</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Mortalität war kein Zielkriterium in den bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 und wurde nicht als Endpunkt definiert. Jedoch sollten im Studienverlauf aufgetretene Todesfälle im Rahmen der Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst werden. Diese Ergebnisse werden bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt (als tödliche UE).

Morbidität

Körperhöhen-SDS

Patientenrelevanz

Eine Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel bei pädiatrischen Patienten ist gekennzeichnet durch eine pathologisch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit, die innerhalb von wenigen Jahren zu einem proportionierten Kleinwuchs führt [26]. Eine pathologisch verringerte Körperhöhe ist damit ein Leitsymptom der vorliegenden Erkrankung.

In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel bei Kindern schrieb der G-BA zur Patientenrelevanz der Körperhöhe:

„Die Körpergröße kann, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.“[27].

Der Endpunkt Körperhöhen-SDS ist damit patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Messung der Körperhöhe erfolgte gemäß den Empfehlungen der *European Medicines Agency* (EMA)-Leitlinie [28]. Hierzu stellte der Studiensponsor allen Studienzentren eine Anleitung bereit. Die Messung der Körperhöhe im Stehen sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Für wiederholte Messungen eines Patienten im Studienverlauf sollte nach Möglichkeit die gleiche Person zuständig sein und dasselbe Stadiometer verwendet werden. Als zusätzliche Bedingung im Studienprotokoll der REAL 3 war die Verwendung eines kalibrierten und an der Wand befestigten Stadiometers

zwingend vorgeschrieben. Die Messungen sollten etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen und um nicht mehr als 2 Stunden vom Zeitpunkt der Messung bei der Baseline-Visite abweichen. Pro Erhebungszeitpunkt wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und das Ergebnis in cm bzw. Zoll, jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet, dokumentiert.

Bei Kindern im Alter von < 2 Jahren (nur Kohorte II in der Studie REAL 3) wurde die Körperhöhe im Liegen gemessen. Es sollte bevorzugt das gleiche Längenboard verwendet werden und die Messung von der gleichen ausgebildeten Person durchgeführt werden. Die Messungen erfolgten unbekleidet und sollten um nicht mehr als 2 Stunden vom Zeitpunkt der Messung bei der Baseline-Visite abweichen. Pro Erhebungszeitpunkt wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und das Ergebnis in cm bzw. Zoll, jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet, dokumentiert.

Um einen adäquaten Vergleich der Körperhöhe unabhängig von der Variabilität unterschiedlicher Altersgruppen und Geschlechter zu gewährleisten, wurde die Körperhöhe nach Alter und Geschlecht in Form des z-Scores (engl.: *standard deviation score*, SDS) auf Grundlage der Standards der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) standardisiert [29]. Dieses Vorgehen wurde in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel bei Kindern vom G-BA als geeignet erachtet [27]. Der Körperhöhen-SDS spiegelt die Verschiedenheit eines gemessenen Wertes in Standardabweichungen (SD) von dem nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswert wider. Für die Berechnung des Körperhöhen-SDS auf Grundlage der CDC-Standards wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Körperhöhen-SDS} = ((\text{Körperhöhe in cm} / M)^L - 1) / L * S$$

Dabei bezeichnet M den Median; L die Potenz der Box-Cox-Transformation und S den generalisierten Variationskoeffizienten [30].

Die Körperhöhe in den Studien REAL 3 und REAL 4 wurde bei den Visiten zum Screening, am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 13, 26, 39 und 52 gemessen. In der Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 3 wurde die Körperhöhe der Patienten bei den Visiten zu Woche 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143 und 156 gemessen.

Die Auswertung des Endpunkts Körperhöhen-SDS umfasst die Änderung im Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 für die Studie REAL 3 und von Baseline bis Woche 52 für die Studie REAL 4.

Validität

Aufgrund der Operationalisierung ist der Endpunkt Körperhöhen-SDS valide. Die Messung der Körperhöhe in den Studien REAL 3 und REAL 4 erfolgte gemäß den Empfehlungen der EMA-Leitlinie [28]. Für einen adäquaten Vergleich der Körperhöhe unabhängig von der Variabilität unterschiedlicher Altersgruppen und Geschlechter wurde diese nach Alter und Geschlecht in Form des SDS standardisiert.

Wachstumsgeschwindigkeit (ergänzende Darstellung in der Kategorie Morbidität)*Patientenrelevanz*

Die Wachstumsgeschwindigkeit entspricht der Rate der Veränderung der Körpergröße über die Zeit. Nach Aussage des G-BA sei die Rate des Wachstums jedoch kein Ausdruck der Symptomlinderung und bilde, anders als die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße, die durch altersadjustierte Angaben der Körpergröße erfasst sei, keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab [27].

Aufgrund der hohen klinischen Relevanz der Wachstumsgeschwindigkeit als Parameter für die Diagnostik und insbesondere die Beurteilung des Therapieerfolgs bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel, werden die Ergebnisse des Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“ ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Die Wachstumsgeschwindigkeit in den Studien REAL 3 und REAL 4 wurde sowohl in Form der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, berechnet als der Quotient aus der Differenz der Körperhöhe (in cm) und dem Zeitintervall (in Jahren) zur jeweiligen Visite und zu Baseline, als auch eines standardisierten, von altersbedingten und durch das Geschlecht verursachten Schwankungen unabhängigen Vergleichs als Wachstumsgeschwindigkeits-SDS analysiert.

Die Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline wurde aus dem Zeitintervall zwischen einer Messung der Körperhöhe vor Studieneinschluss, die zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening liegen musste, und der Erhebung der Körperhöhe bei der Randomisierungsvisite ermittelt. Der Ablauf der Körperhöhen-Messung wurde unter dem Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ im Detail beschrieben (siehe oben). Zur Ableitung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurden Prader-Standards als Referenzdaten verwendet [31].

Die Auswertung des Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“ umfasst die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) und die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline zu Woche 26, 52, 104 und 156 für die Studie REAL 3 und zu Woche 52 für die Studie REAL 4.

Validität

Aufgrund der Operationalisierung ist der Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit valide. Die der Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit zugrunde liegende Messung der Körperhöhe in den Studien REAL 3 und REAL 4 erfolgte gemäß den Empfehlungen der EMA-Leitlinie [28]. Zur Ableitung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurden etablierte Prader-Standards als Referenzdaten verwendet [31].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure (GHD-CIM) Observer-Reported Outcome (ObsRO)

Patientenrelevanz

Ein unbehandelter oder erst spät in der Kindheit diagnostizierter Wachstumshormonmangel kann zu einem progredienten Kleinwuchs und einem verzögerten pubertären Wachstum führen. Damit hat diese Erkrankung einen maßgeblichen Einfluss auf multiple Aspekte des täglichen Lebens der betroffenen Kinder und Jugendlichen [9, 32, 33]. Zu den wahrgenommenen physischen Beeinträchtigungen dieser Erkrankung gehören u. a. eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit in Bezug auf Körperkraft und -ausdauer, eine Einschränkung bestimmter Aktivitäten des täglichen Lebens und die Unfähigkeit, höher gelegene Gegenstände (z. B. Türgriffe oder beim Einkaufen) zu erreichen [32, 33]. Die merklich geringere Körperhöhe betroffener Kinder führt oft zu Mobbing oder dem Ausschluss von bestimmten Aktivitäten und beeinträchtigt dadurch ebenfalls das soziale und emotionale Wohlbefinden der betroffenen Kinder [32]. Besonders häufig werden Kinder damit konfrontiert, dass sie fälschlicherweise als jünger wahrgenommen und in ihren Fähigkeiten unterschätzt werden, was zu einer Ungleichbehandlung durch Erwachsene oder andere Kinder führt [32]. Zu den psychologischen und verhaltensbezogenen Auswirkungen eines Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen gehören u. a. sozialer Rückzug, Schüchternheit, Ängstlichkeit und Depression [9, 34-37].

Die physischen, sozialen und emotionalen Beeinträchtigungen des täglichen Lebens summieren sich zu einer deutlichen Krankheitslast mit maßgeblichem Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Eine Verringerung der subjektiv wahrgenommenen Krankheitslast der Patienten ist patientenrelevant.

Operationalisierung

Der GHD-CIM ObsRO wurde entwickelt als ein krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der wesentlichen Aspekte der Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet *Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer* (TRIM-CGHD-O). Der Fragebogen wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren direkten Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. Der Bezugszeitraum ist jeweils eine Woche.

Die abschließend validierte Version des GHD-CIM ObsRO enthält insgesamt 11 Items in den drei Domänen [33]:

- Körperliche Funktion (engl.: *physical functioning*), 4 Items:

Bezogen auf die letzte Woche

1. Wie leistungsfähig war Ihr Kind beim Sport oder bei anderen körperlichen Aktivitäten?
 2. Wie müde war Ihr Kind während des Tages?
 3. Wie viel Energie hatte Ihr Kind?
 4. Wie aktiv war Ihr Kind?
- Soziales Wohlbefinden (engl.: *social well-being*), 3 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind aufgrund seiner Größe

5. Von anderen jünger eingeschätzt wurde als es ist?
 6. Gehänselt wurde?
 7. Von Kindern anders behandelt wurde als andere Kinder?
- Emotionales Wohlbefinden (engl.: *emotional well-being*), 4 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind aufgrund seiner Größe

8. Verlegen war?
9. Nervös oder ängstlich war?
10. Sich wegen seines Wachstums Sorgen gemacht hat?
11. Aufgebracht war?

Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht/Keine(n) bis Immer/Extrem/Extrem viel reichen. Außerdem ist „Weiß nicht“ als eine sechste Antwortmöglichkeit vorgesehen, wenn die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts gesehen haben oder ihnen nichts gesagt wurde, was sie zur Beantwortung einer Frage wissen müssten. Grundsätzlich sollten die Fragen nicht aufgrund dessen, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantwortet werden.

Der GHD-CIM ObsRO wird durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items für jede Domäne und Umrechnung auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten bewertet [33]. Höhere Werte stellen dabei eine größere Auswirkung dar. Drei von vier Items der Domäne „Körperliche Funktion“ sind positiv formuliert und werden umgekehrt gewertet. Der Gesamtscore wird als der Mittelwert der drei Domänenscores berechnet. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl, die für die Bewertung einer Domäne erforderlichen Items nicht unterschritten wird, dann wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die tatsächlich in die Bewertung der Domäne einfließen, angepasst. Wenn ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden kann, dann wird kein Gesamtscore berechnet.

Der Fragebogen wurde von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL 3 konnten sich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durften nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Eine Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens war im Studienprotokoll der REAL 4 nicht vorgesehen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte nicht zu beeinflussen.

Der GHD-CIM ObsRO wurde in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Baseline, Woche 26 und 52 erhoben. In der Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 3 wurde GHD-CIM ObsRO zusätzlich zu Woche 104 und 156 erhoben. Die Erhebung des GHD-CIM ObsRO in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Die Auswertung des GHD-CIM ObsRO umfasst den Behandlungsvergleich hinsichtlich der Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO (Domänenscores und Gesamtscore) von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 für die Studie REAL 3 und von Baseline bis Woche 26 und 52 für die Studie REAL 4. Zusätzlich wurden für die vorliegende Bewertung *post hoc* Responderanalysen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Domänenscores um 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkten) von Baseline bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt (REAL 3: Woche 26, 52, 104 und 156; REAL 4: Woche 26 und 52) durchgeführt.

Validität

Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde in einer nichtinterventionellen, multizentrischen Studie psychometrisch validiert [33]. Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte nach den wissenschaftlichen Grundsätzen der FDA und EMA, sowie Leitlinien der *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). In den Entwicklungsprozess des Fragebogens wurden pädiatrische Patienten mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 9 bis unter 13 Jahren, sowie Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von betroffenen Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 9 Jahren eingebunden, so dass der Fragebogen als inhaltsvalide zu bewerten ist. Nach Angaben der Validierungsgruppe wurden in der konzeptuellen Entwicklungsphase ursprünglich 33 Items und sowohl eine von pädiatrischen Patienten selbstberichtete Version (*patient-reported outcome*, PRO) als auch eine Version zur Fremdeinschätzung durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte (ObsRO) in Betracht gezogen. Im Rahmen der Validierung des Fragebogens wurde die Anzahl der Items von 33 auf 11 reduziert, wobei Items, die u. a. zu stark miteinander korrelierten oder Deckeneffekte aufwiesen, entfernt wurden. Die Untersuchung der Daten aus der Validierungsstudie ergab auch, dass die PRO-Version hohe Deckeneffekte aufwies, die in den Beobachterdaten überwiegend nicht

beobachtet wurden. Daher wurde entschieden, nur die ObsRO-Version beizubehalten, die für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis unter 13 Jahren geeignet ist.

Auf eine Weiterentwicklung der PRO-Variante für die ältere Patientengruppe wurde verzichtet, da dies die Re-Evaluation aller bisherigen Entwicklungsschritte des Fragebogens, bis hin zurück zur konzeptuellen Entwicklung, erforderte und in einem sinnvollen zeitlichen Rahmen für den Einsatz in Zulassungsstudien nicht umsetzbar gewesen wäre. Die Beurteilung der Krankheitslast aus der Beobachterperspektive mit der ObsRO-Version des Fragebogens in den Studien REAL 3 und REAL 4 erschien geeignet und zweckmäßig, da die Patientenpopulation in den Studien vergleichsweise jung war (zu Baseline waren die Kinder im Durchschnitt etwa 6 Jahre alt, siehe Tabelle 4-12 (REAL 3) und Tabelle 4-15 (REAL 4)), was eine verlässliche und valide Selbsteinschätzung der Krankheitslast durch pädiatrische Patienten erschwerte.

Die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigen für den GHD-CIM ObsRO eine hohe interne Konsistenz für alle Domänen und für den Gesamtscore (Cronbachs Alpha $> 0,70$). Die Test-Retest-Reliabilität war für alle Domänen und den Gesamtscore, mit Ausnahme der Domäne „körperliche Funktion“ hoch (Intraklassen-Koeffizient ICC $> 0,70$), und für die Domäne „körperliche Funktion“ moderat (ICC = 0,662). Der Fragebogen zeigte sich als konstruktvalide. Mindestens eine Hypothese zur Konvergenzvalidität für jede Domäne und den Gesamtscore wurde nachgewiesen ($r > 0,40$). Die *known groups*-Validitätshypothesen waren für die Domänen „Soziales Wohlbefinden“ und „Emotionales Wohlbefinden“ signifikant ($p < 0,05$). Aufgrund des Studiendesigns (keine Interventionsstudie) war eine formale Bewertung der Änderungssensitivität nicht möglich, allerdings wurde eine explorative Analyse der Empfindlichkeit des Fragebogens gegenüber Veränderungen unter Verwendung von Verteilungsmethoden durchgeführt. Dabei legen höhere Effektstärken (definiert als Quotient aus durchschnittlicher Änderung und der Standardabweichung des Baseline-Werts) eine höhere Änderungssensitivität nahe. Die in den Domänen des Fragebogens erzielten Effektstärken reichten von -0,40 bis -0,58, was darauf hindeutet, dass der GHD-CIM ObsRO empfindlich auf Veränderungen reagiert.

Mittels ankerbasierter Methoden unter Verwendung der subjektiv wahrgenommenen Krankheitsschwere (PGIS) und zusätzlich einer objektiven klinischen Einschätzung der Krankheitsschwere (CGIS) wurden klinische Relevanzschwellen (MID) von 5 Punkten für die Domänen „körperliche Funktion“, „Soziales Wohlbefinden“ sowie den Gesamtscore und 7 Punkten für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ ermittelt.

Der Endpunkt GHD-CIM ObsRO wird daher als valide bewertet.

Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) Observer-Reported Outcome (ObsRO)

Patientenrelevanz

Die Wachstumshormon-Substitutionstherapie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern muss bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden [13]. Bis

zuletzt umfasste der Therapiestandard einmal tägliche Injektionen des Wachstumshormons, die sich über viele Jahre der Therapie zu einer enormen Therapiebelastung bei Patienten summieren und die Therapieadhärenz negativ beeinflussen können. Gerade bei Kindern kann die Angst und Nervosität vor Injektionen und der Injektionsschmerz selbst besonders belastend sein und einen großen Teil der Therapiebelastung ausmachen [9, 10]. Auch die Notwendigkeit die Behandlung mit dem täglichen Leben in Einklang zu bringen, führt regelmäßig zu Beeinträchtigungen in der Lebensqualität. Dies umfasst beispielsweise Unterbrechungen von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Verabreichung von Injektionen zu einer festgelegten Tageszeit [9].

Eine Verringerung der Therapiebelastung bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist patientenrelevant.

Eine Verringerung der Therapiebelastung kann zudem die Therapieadhärenz positiv beeinflussen und hat damit auch eine therapeutische Relevanz für pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel.

Operationalisierung

Das GHD-CTB ist das erste und einzige krankheitsspezifische Instrument, um das Ausmaß der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumshormonmangel im Alter von 4 Jahren bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres zu untersuchen. Die ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet *Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer* (TB-CGHD-O). Der Bezugszeitraum ist eine Woche.

Die abschließend validierte Version des GHD-CTB ObsRO besteht aus insgesamt 14 Items in den drei Domänen:

- Physische (körperliche) Domäne (engl.: *physical*), 4 Items;

Inwieweit haben die Injektionen Ihres Kindes in der letzten Woche Folgendes verursacht?

1. Schmerzen
2. Stechen

Inwieweit kam es in der letzten Woche bei Ihrem Kind zur Bildung von ...

3. Blutergüssen durch die Injektionen?
4. Wundsein an der Injektionsstelle?

- Domäne “Emotionales Wohlbefinden” (engl.: *emotional well-being*), 6 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ...

5. Angst vor den Injektionen hatte?
 6. Angst davor hatte, dass die Injektionen schmerzhaft sein könnten?
 7. sich regelrecht vor den Injektionen gefürchtet hat?
 8. wegen der Injektionen genervt war?
 9. unglücklich darüber war, wie oft es die Injektionen bekam?
 10. bekümmert war, weil es aufgrund der Wachstumshormoninjektionen anders ist als andere Kinder?
- Domäne „Beeinträchtigung“ (engl.: *interference*), 4 Items:

Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ...

11. Angst hatte, ob es auch immer an die Injektionen denkt?
12. manche Dinge wegen der Injektionen verpasst hat?
13. wegen der Injektionen seine Pläne ändern musste?
14. die Dinge, die es gerne tun wollte, wegen der Injektionen unterbrechen musste?

Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht (= 0 Punkte) bis Immer/Extrem (= 4 Punkte) reichen. Als sechste Antwortmöglichkeit ist bei jeder Frage „Weiß nicht“ vorgesehen, wenn die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts gesehen haben oder ihnen nichts gesagt wurde, was sie zur Beantwortung einer Frage wissen müssten. Die Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens enthielten einen expliziten Hinweis, dass die Fragen nicht aufgrund dessen, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantwortet werden sollten.

Der Fragebogen wurde von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL 3 konnten sich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durfte nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Eine Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens war im Studienprotokoll der REAL 4 nicht vorgesehen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte nicht zu beeinflussen.

Für die Auswertung des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens wurden in der REAL 3- und REAL 4-Studie zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen präspezifiziert, da sich der GHD-CTB-

Fragebogen zum Zeitpunkt der Protokollerstellung der REAL 3 noch in der Entwicklungsphase befand und noch nicht final validiert war. Der in der Studie REAL 3 *a priori* definierte, Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss, entsprechend der Definition des sekundären unterstützenden Endpunkts, nur die Auswertung eines sogenannten Summenscore (engl.: *total score*) ein. Der Summenscore entspricht der Summe der Werte von sechs definierten Items (Items 1, 3, 5, 8, 9 und 10 aus der final validierten Fassung des Fragebogens), geteilt durch 24 (entspricht dem maximal erreichbaren Summenwert), multipliziert mit 100 (Transformation auf eine Skala von 0 bis 100). Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als zwei von sechs Items fehlen. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl der für die Bewertung erforderlichen Items nicht unterschritten wird, dann wird die Transformationsberechnung an den maximal erreichbaren Summenwert gemäß der Anzahl der in die Bewertung tatsächlich eingehenden Items angepasst. Fehlen mehr als zwei Items, kann der Summenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie REAL 3 wurde *post hoc* ein neuer Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) definiert, der die Auswertung der drei Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: *overall score*) umfasst und dadurch einen höheren Informationsgehalt trägt. Der Algorithmus II wird auch für die Auswertung der final validierten Version des GHD-CTB Fragebogens verwendet. Nach Algorithmus II wird durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items jeder Einzeldomäne und eine Umrechnung auf eine Skala von 0-100 Punkten, für jede Domäne ein Domänenscore angegeben. Der Gesamtscore entspricht dem Mittelwert der drei Domänenscores. Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl, der für die Bewertung einer Domäne erforderlichen Items nicht unterschritten wird, dann wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die tatsächlich in die Bewertung der Domäne einfließen, angepasst. Wenn ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden kann, dann wird kein Gesamtscore berechnet. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnung sind der Summenscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) nicht miteinander vergleichbar. Nach Abschluss der Hauptphase wurde für den Rest der Studie REAL 3 Ergebnisse für beide Algorithmen berichtet. In der Studie REAL 4 wurde aufgrund des höheren Informationsgehalts ausschließlich Algorithmus II im Protokoll definiert und angewendet.

Der GHD-CTB ObsRO wurde in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 26 und 52 erhoben. In der Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 3 wurde GHD-CTB ObsRO zusätzlich zu Woche 104 und 156 erhoben. Auf eine Erhebung zu Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-CTB ObsRO die Belastung durch die Therapie misst und folglich nicht für therapienaive Patienten vorgesehen ist. Die Erhebung des GHD-CTB ObsRO in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Für die Hauptauswertung des Endpunkts GHD-CTB ObsRO im Dossier wurde der Behandlungsunterschied in den Domänenscores und dem Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO (Algorithmus II) nach 26, 52, 104 und 156 Wochen Behandlung für die Studie REAL 3 sowie nach 26 und 52 Wochen Behandlung für die Studie REAL 4 ermittelt. Die mit dem Algorithmus I für die Studie REAL 3 berechneten Summenscores werden ergänzend dargestellt. Auf die Durchführung von Responderanalysen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Scores wurde verzichtet, da eine Erhebung des GHD-CTB ObsRO zu Baseline nicht vorgesehen war.

Validität

Die Entwicklung des Fragebogens GHD-CTB folgte den wissenschaftlichen Grundsätzen der FDA, der EMA sowie den Leitlinien der ISPOR [38-40]. In der Konzept-Entwicklungsphase wurden u. a. eine Literaturrecherche, Interviews mit Klinikern, Fokusgruppen-Interviews in Deutschland und telefonische Interviews in USA und Großbritannien mit Kindern im Alter von 8 bis unter 13 Jahren sowie Eltern von Kindern mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis unter 13 Jahren durchgeführt [9]. Damit ist der Fragebogen inhaltsvalide. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine vorläufige Version des Fragebogens entwickelt und in einer nicht-interventionellen, multizentrischen, Klinik-basierten Studie nach einem *a priori* festgelegten statistischen Analyseplan validiert [41]. In der Validierungsstudie wurde der GHD-CTB durch pädiatrische Patienten mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 9 bis unter 13 Jahren in der PRO-Version, sowie durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von betroffenen Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 9 Jahren in der ObsRO-Version ausgefüllt. Die Items in beiden Versionen sind so formuliert, dass die gleichen Fragestellungen aus unterschiedlichen Perspektiven beleuchtet werden können. Die Validierung des GHD-CTB erfolgte auf einem gepoolten Datenset für die ObsRO- und PRO-Version gemeinsam. Im Rahmen des Validierungsprozesses wurden 3 der ursprünglich 17 geplanten Items der ObsRO-Version entfernt, da sich gezeigt hatte, dass diese Items aus konzeptioneller Sicht redundant sind.

Die interne Konsistenz lag für alle Domänen in einem akzeptablen Bereich (Cronbach's alpha > 0,70). Die Test-Retest-Reliabilität für die physische Domäne, die Domäne „emotionales Wohlbefinden“ und den Gesamtscore war akzeptabel (Intraklassen-Korrelations-Koeffizient ICC > 0,70) und war in der Domäne „Beeinträchtigung“ geringfügig niedriger (ICC: 0,68). Alle Hypothesen zur Konvergenzvalidität bis auf eine wurden nachgewiesen (Pearson-Koeffizient $r > 0,40$). Die Hypothesen zur *known groups*-Validität waren signifikant ($p < 0,01$ für die Domäne „Beeinträchtigung“ und $p < 0,001$ für die übrigen Domänen sowie den Gesamtscore) für die Unterscheidung nach der Dauer der Verabreichung einer Injektion. Da die assoziierten Effektgrößen im Bereich zwischen -0,27 und -0,57 lagen, wird angenommen, dass das Instrument änderungsempfindlich ist, wobei das in der Studie beobachtete Ausmaß der Änderungssensitivität aufgrund der kurzen Studiendauer (12 Wochen) und der geringen Stichprobengröße begrenzt sein könnte.

Die Schwelle für eine klinisch relevante Verbesserung (MID) wurde mittels ankerbasierter Methoden untersucht. Die Autoren empfehlen die Verwendung einer MID von 6 Punkten für

die physische Domäne, die Domäne „Beeinträchtigung“ sowie den Gesamtscore und 9 Punkten für die Domäne „emotionales Wohlbefinden“.

Während der Entwicklung des Fragebogens hatte sich gezeigt, dass Kinder unter 9 Jahren Schwierigkeiten mit dem Verständnis der Fragen, der Interpretation des Bezugszeitraums der Fragen sowie dem vollständigen Ausfüllen des Fragebogens hatten und insgesamt von einer höheren Nervosität berichteten, als ältere Kinder [41]. Unter Berücksichtigung der vergleichsweise jungen Patientenpopulation in den Studien (zu Baseline waren die Kinder im Durchschnitt etwa 6 Jahre alt, siehe Tabelle 4-12 (REAL 3) und Tabelle 4-15 (REAL 4)) erschien die ausschließliche Verwendung der ObsRO-Version des Fragebogens in den Studien REAL 3 und REAL 4 sinnvoll. Die ausschließliche Verwendung einer einzigen Fragebogen-Version hatte zudem praktische Vorteile gegenüber der Verwendung von 2 unterschiedlichen Versionen für verschiedene Altersgruppen. Zum einen kann mit einem Fragebogen eine höhere statistische Power aufgrund der höheren Stichprobenzahl erzielt werden, zum anderen würde die Notwendigkeit eines Wechsels der Perspektive von Fremd- zu Selbsteinschätzung bei Patienten, die im Studienverlauf die Altersgrenze für die Verwendung der PRO-Version erreichten, entfallen und dadurch die longitudinale Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessern. Beide Aspekte könnten damit zu einer höheren Aussagekraft der Ergebnisse beitragen.

Damit ist der GHD-CTB ObsRO ein verlässliches und valides krankheitsspezifisches Instrument, welches dazu geeignet ist, die Therapiebelastung bei allen in die Studien REAL 3 und REAL 4 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel zu beurteilen.

Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB) (ergänzende Darstellung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenrelevanz

Die Wachstumshormonersatztherapie belastet nicht nur die betroffenen Kinder und Jugendlichen selbst, sondern auch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte. In einer Studie gaben Eltern von Kindern mit Wachstumshormonmangel an, dass sie u. a. von Sorgen um die ordnungsgemäße Verabreichung der Behandlung und der Angst davor, dem Kind Schmerzen zuzufügen, stark beeinflusst werden [9]. Sie berichteten von Trauer, Schuldgefühlen und Frustration im Zusammenhang mit den täglich notwendigen Injektionen und von Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des täglichen und gesellschaftlichen Lebens sowie bei Reiseplänen.

Die Belastung von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zur Messung eines therapeutischen Effekts wurde vom G-BA bisher nicht als patientenrelevant angesehen (siehe z.B. Verfahren zu Nusinersen [42]). Allerdings werden gerade bei Kleinkindern die Injektionen durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass deren Belastung sich sowohl indirekt auf das Empfinden der Kinder als auch direkt auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann. Aus diesem Grund liefern die Ergebnisse des GHD-PTB wichtige Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung und werden ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Der GHD-PTB ist ein selbstberichteter krankheitsspezifischer Fragebogen für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern mit Wachstumshormonmangel zur Messung der durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten subjektiv wahrgenommenen Belastung durch die Behandlung ihrer Kinder. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet *Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian* (TB-CGHD-P).

Der Bezugszeitraum ist eine Woche.

Der GHD-PTB besteht aus insgesamt 8 Items in zwei Domänen:

- Emotionales Wohlbefinden (engl.: *emotional well-being*), 5 Items:

Inwieweit hatten Sie in der letzten Woche Angst, dass Sie ...

1. Ihrem Kind bei den Injektionen Schmerzen bereiten?
2. auch immer an die Injektionen denken?
3. die Injektionen auch richtig geben?

Wie oft wurden Sie in der letzten Woche von den folgenden Gefühlen geplagt?

4. Frustration über das Verhalten Ihres Kindes in Bezug auf die Injektionen
5. Traurigkeit, weil Ihr Kind die Injektionen braucht

- Beeinträchtigung (engl.: *interference*), 3 Items:

Wie oft hat die Behandlung Ihres Kindes in der letzten Woche Folgendes beeinträchtigt?

6. Ihr Sozialleben (zum Beispiel abends Ausgehen)
7. Ihre Reisepläne und Ferien
8. Ihre tägliche Routine

Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht (= 0 Punkte) bis Immer/Extrem (= 4 Punkte) reichen.

Der Fragebogen wurde von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL 3 konnten sich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durfte nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Eine Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens war im Studienprotokoll der REAL 4 nicht vorgesehen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge

im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nicht zu beeinflussen.

Wie auch beim Fragebogen GHD-CTB ObsRO, wurden für die Auswertung des GHD-PTB-Fragebogens in der REAL 3-Studie zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Der in der Studie REAL 3 *a priori* definierte, ursprüngliche Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss nur die Auswertung eines Summenscores (engl.: *total score*) ein. Der Summenscore entspricht der Summe der Werte von vier definierten Items (Items 1, 2, 3 und 5 aus der final validierten Fassung des Fragebogens), geteilt durch 16 (entspricht dem maximal erreichbaren Summenwert), multipliziert mit 100 (Transformation auf eine Skala von 0 bis 100). Höhere Werte entsprechen dabei einer größeren Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten. Fehlende Items sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als eins von vier Items fehlt. Wenn ein Item fehlt, dann wird die Transformationsberechnung an den maximal erreichbaren Summenwert (= 12) gemäß der drei in die Bewertung tatsächlich eingehenden Items angepasst. Fehlt mehr als ein Item, kann der Summenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden.

Ab der Extensionsphase der Studie REAL 3 wurde sowohl der Summenscore (Algorithmus I) als auch die nach dem *post hoc* definierten Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) berechneten Domänenscores zusammen mit dem Gesamtscore berichtet. In der Studie REAL 4 wurde ausschließlich Algorithmus II im Protokoll definiert und angewendet. Nach Algorithmus II wird durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items jeder Einzeldomäne und eine Umrechnung auf eine Skala von 0-100 Punkten, für jede Domäne ein Domänenscore angegeben. Der Gesamtscore errechnet sich als der Mittelwert der beiden Domänenscores. Wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt, kann eine Domäne ausgewertet werden. In diesem Fall wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die in die Bewertung der Domäne tatsächlich einfließen, angepasst. Kann ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden, dann wird auch kein Gesamtscore berechnet. Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung auf die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten.

Aufgrund der unterschiedlichen Berechnung sind der Summenscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) nicht miteinander vergleichbar. Die Auswertung des final validierten Fragebogens erfolgt ausschließlich nach Algorithmus II.

Der GHD-PTB wurde in den Studien REAL 3 und REAL 4 zu Woche 26 und 52 erhoben. In der Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 3 wurde GHD-PTB zusätzlich zu Woche 104 und 156 erhoben. Auf eine Erhebung zu Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-PTB nicht für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von therapienaiven Patienten vorgesehen ist. Die Erhebung des GHD-PTB in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Die Darstellung der Ergebnisse des GHD-PTB im Dossier erfolgt lediglich ergänzend und umfasst den Behandlungsvergleich in den Domänenscores und dem Gesamtscore (Algorithmus

II) des GHD-PTB nach 26, 52, 104 und 156 Wochen für die Studie REAL 3 und nach 26 und 52 Wochen für die Studie REAL 4. Der mit dem Algorithmus I für die Studie REAL 3 berechnete Summenscore wird ebenfalls dargestellt.

Validität

Der GHD-PTB wurde in der gleichen nichtinterventionellen, multizentrischen Studie, wie der bereits beschriebene GHD-CTB ObsRO-Fragebogen psychometrisch validiert [41]. Die Entwicklung des GHD-PTB erfolgte parallel zum GHD-CTB unter den gleichen wissenschaftlichen Grundsätzen der FDA und EMA, sowie Leitlinien der ISPOR. In der Konzept-Entwicklungsphase wurden u. a. eine Literaturrecherche und Interviews mit Klinikern durchgeführt sowie Eltern von Kindern mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis unter 13 Jahren befragt [9]. Die Validierung des GHD-PTB erfolgte bei Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern im Alter zwischen 4 und unter 13 Jahren aus den USA und Großbritannien [41]. Im Rahmen der Validierung wurde die Anzahl der Items aufgrund von konzeptueller Redundanz von ursprünglich 12 auf 8 Items reduziert. Der Fragebogen zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbach's alpha $> 0,70$ für alle Domänen). Die Test-Retest-Reliabilität für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ und den Gesamtscore lag in einem akzeptablen Bereich (ICC $> 0,700$), das ICC für die Domäne „Beeinträchtigung“ lag bei 0,602. Alle Hypothesen zur Konvergenzvalidität wurden nachgewiesen (Pearson-Koeffizient $r > 0,40$). Die Hypothesen zur *known groups*-Validität hinsichtlich der Fähigkeit zur Unterscheidung, ob Eltern bzw. Erziehungsberechtigte oder das Kind selbst die Injektion häufiger vornahmen, waren signifikant für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ ($p < 0,05$). Der Fragebogen zeigte eine hohe Änderungssensitivität mit assoziierten Effektgrößen von -0,74 für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ und -0,69 für den Gesamtscore. In der Domäne „Beeinträchtigung“ wurde eine geringere Änderungssensitivität (-0,3) beobachtet. Die klinischen Relevanzschwellen wurden mithilfe ankerbasierter Methoden errechnet. Die empfohlene MID liegt bei 7 Punkten für den Gesamtscore, 10 Punkten für die Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ und 6 Punkten für die Domäne „Beeinträchtigung“.

Der GHD-PTB ist damit ein valides krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der Therapiebelastung von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel.

Growth Hormone Device Assessment Tool (G-DAT) (ergänzende Darstellung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenrelevanz

Das G-DAT dient einer subjektiven Einschätzung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern mit einem Wachstumshormonmangel, wie komplex die Anwendung des Injektionsgeräts bei der Verabreichung der Wachstumshormonmedikation an die Kinder ist.

Die Komplexität bzw. Einfachheit in der Anwendung ist ein wichtiges Kriterium für die Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats. So werden gebrauchsfertige Lösungen gegenüber lyophilisierten GH-Produkten oft bevorzugt, da eine zeitaufwändige Rekonstitution vor einer Injektion entfällt [10, 43, 44]. Auch die Möglichkeit das Produkt zumindest

vorübergehend ungekühlt lagern zu können stellt einen gewichtigen Vorteil dar, insbesondere bei Reisen mit Übernachtung [1, 10, 45]. Solche Vorteile in der Anwendung können zur Reduktion der Therapiebelastung auf Patienten und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte führen und patientenindividuell einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel haben [10].

Die mit dem G-DAT-Fragebogen erhobenen Ergebnisse werden als bewertungsrelevant erachtet und ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Der G-DAT enthält 5 Items mit spezifischen Fragen zum Injektionsgerät sowie ein Item zur Bewertung der Gesamtkomplexität der Anwendung:

Wie schwierig bzw. wie einfach ist es, ...

1. zu lernen, wie man das Gerät benutzt?
2. die reibungslose Funktion Ihres Gerätes aufrechtzuerhalten?
3. die richtige Dosis auszuwählen?
4. die Dosis zu injizieren?
5. Ihre Geräte aufzubewahren?

Wie schwierig oder wie einfach ist die Verwendung des Geräts insgesamt?

Jede der Fragen kann mit einer von fünf Antwortmöglichkeiten beantwortet werden, die von „Sehr schwierig“ bis „Sehr einfach“ reichen. Die Bewertung erfolgt deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten.

Der G-DAT wurde in der Studie REAL 4 einmalig bei der Visite zu Woche 26 erhoben und durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt.

Die Erhebung des G-DAT in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Validität

Es wurden keine Angaben zu einer formalen Validierung des G-DAT identifiziert. Aufgrund der Operationalisierung wird das Instrument jedoch grundsätzlich als valide betrachtet.

Growth Hormone Patient Preference Questionnaire (GH-PPQ) (ergänzende Darstellung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenrelevanz

Mit dem Fragebogen GH-PPQ bewerten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern mit Wachstumshormonmangel nach einem Behandlungswechsel, inwieweit eine Präferenz für die aktuelle oder die vorhergehende Therapie besteht.

Es bestehen zwischen den verschiedenen Wachstumshormon-Präparaten teils erhebliche Unterschiede in der Anwendung. Damit spielen Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats. Diese können patientenindividuell unterschiedlich begründet sein. In der Regel kann durch geringere Injektionsschmerzen, eine verbesserte Benutzerfreundlichkeit des Injektionsgeräts, höhere Flexibilität in der Anwendung und Lagerung sowie einen geringeren Zeitaufwand für die Vorbereitung und Durchführung der Injektion die Behandlungskomplexität reduziert und die Therapietreue positiv beeinflusst werden [10]. Dies hilft auf lange Sicht, das Behandlungsergebnis einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zu verbessern und Kosten einzusparen [10, 46]. Die mit dem GH-PPQ-Fragebogen erhobenen Ergebnisse zu Patientenpräferenzen in Bezug auf eine Wachstumshormonbehandlung werden daher als bewertungsrelevant erachtet und ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Der Fragebogen GH-PPQ umfasst insgesamt 4 Fragen bzw. Items zur Abfrage der Patientenpräferenzen, basierend auf einem Vorher-Nachher-Vergleich:

1. Welche Behandlung bevorzugen Sie insgesamt? (Antwortmöglichkeiten: vorhergehende Behandlung / aktuelle Behandlung / keine Bevorzugung);
2. Wie stark bevorzugen Sie diese Behandlung (die Sie bei Frage 1 angegeben haben)? (Antwortmöglichkeiten: sehr stark / stark / nicht sehr stark)
3. Aus welchen Gründen bevorzugen Sie diese Behandlung? Bitte alles Zutreffende auswählen. (Antwortmöglichkeiten:
 - Weniger Schmerzen durch Injektionen;
 - Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen;
 - Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen;
 - Kind stören die Injektionen weniger;
 - Weniger Notwendigkeit, die Pläne des Kindes aufgrund von Injektionen zu ändern;
 - Weniger Notwendigkeit, die eigenen Pläne aufgrund von Injektionen zu ändern;
 - Anzahl der benötigten Injektionen;
 - Sonstige;
4. Welche Behandlung würden Sie insgesamt eher einhalten (und die Medikation wie verordnet anwenden) (Antwortmöglichkeiten: vorherige Behandlung / aktuelle Behandlung / keine).

Die Bewertung erfolgt deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten.

Der GH-PPQ wurde in der Studie REAL 3 einmalig durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Woche 156 zur Behandlung mit Somapacitan wechselten, zu Woche 160 (d.h. 4 Wochen nach dem Behandlungswechsel) im elektronischen Tagebuch ausgefüllt.

In der Studie REAL 4 erfolgte die Erhebung einmalig bei Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Woche 52 zur Behandlung mit Somapacitan wechselten, zu Woche 56 (d. h. 4 Wochen nach dem Behandlungswechsel).

Validität

Es wurden keine Angaben zu einer formalen Validierung des GH-PPQ identifiziert. Aufgrund der Operationalisierung wird das Instrument grundsätzlich als valide betrachtet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Eine Verringerung von Nebenwirkungen entspricht einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV. Daher ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) prinzipiell patientenrelevant [47].

Operationalisierung

Definition eines UE

Ein UE ist jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, das in zeitlicher Nähe zur Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliches, ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschl. eines abnormen Laborwertes), Symptom oder eine Erkrankung sein, das bzw. die in zeitlicher Nähe mit der Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist.

UE beinhalten:

- Alle abnormen Labortestergebnisse oder Sicherheitsbewertungen, einschließlich solcher, die sich seit Baseline verschlechtern, die nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Prüfarztes als klinisch bedeutsam angesehen werden.
- Missbrauch: Anhaltender oder sporadischer, absichtlicher übermäßiger Gebrauch eines Arzneimittels, der mit schädlichen körperlichen oder physiologischen Wirkungen einhergeht (z. B. Überdosierung mit der Absicht, Schaden zu verursachen).

- Fehlgebrauch: Situationen, in denen das Arzneimittel absichtlich und in unangemessener Weise abweichend vom Protokoll oder den Bedingungen für die Genehmigung zum Inverkehrbringen verwendet wird.
- Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,
- Ein klinisch signifikanter, abnormer Laborwert, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittel-Wechselwirkung oder vermuteten Überdosierung des Prüfpräparats.

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

- bereits bestehende Erkrankungen sowie erwartete tägliche Schwankungen der bereits bestehenden Erkrankungen, einschließlich solcher, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings oder anderer Prüfverfahren, die vor der Exposition gegenüber der Studienmedikation festgestellt wurden (bereits bestehende Erkrankungen sollten als Vor- bzw. Begleiterkrankungen aufgezeichnet werden),
- vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität, d. h. seit der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat, verschlechtert.

Schwerwiegende UE

Zur Identifizierung von SUE wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet. SUE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die:

- im Tode enden,
- in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultieren, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu versterben (dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen) oder
- in einer stationären Hospitalisierung oder einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultieren. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient zur Beobachtung und/oder Behandlung im Krankenhaus oder in der Notaufnahme aufgenommen wurde, die in der Arztpraxis oder im ambulanten Bereich nicht angemessen gewesen wäre. Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthalts auftreten, sind UE. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängert oder ein anderes schwerwiegendes Kriterium erfüllt, handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis.

- eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z. B. wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat),
- in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultieren oder
- wichtige medizinische Ereignisse darstellen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen; diese können als SUE gewertet werden, wenn sie, nach angemessener medizinischer Beurteilung, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.

Bewertung des Schweregrads und der Kausalität

Unerwünschte Ereignisse wurden nach Schweregraden und nach Kausalität eingeteilt:

- Schweregrade:
 - Mild: Ein Ereignis, das vom Patienten leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und zu keiner Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten führt;
 - Moderat: Ein Ereignis, das spürbaren Diskomfort verursacht und die normalen täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigt;
 - Schwer: Ein Ereignis, das den Patienten an der Durchführung seiner täglichen Aktivitäten hindert;
- Kausalität (Zusammenhang zwischen einem UE und dem/den betreffenden Prüfpräparat(en):
 - wahrscheinlich: Gute Gründe und ausreichende Dokumentation für die Annahme eines kausalen Zusammenhangs
 - möglich: ein kausaler Zusammenhang ist denkbar und kann nicht ausgeschlossen werden
 - unwahrscheinlich: Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als das Prüfpräparat zurückzuführen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Bei anhaltenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Fortsetzung der Studienteilnahme erlaubten, konnte eine

Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Bestanden UE nach aufeinanderfolgenden Dosisreduktionsschritten weiterhin, durfte die Studienmedikation gemäß den Kriterien für den Therapieabbruch abgesetzt werden.

Der primäre Grund für das Absetzen des Prüfpräparats musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden. Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. In der Studie REAL 4 galt dies nur für Patienten, die ihre Therapie vor der geplanten Visite 7 (Woche 52) abgesetzt haben. Bei Therapieabbruch sollte immer eine Nachuntersuchung erfolgen, deren Zweck darin bestand, Informationen über potenzielle UE zu sammeln. Die Nachuntersuchung konnte auch telefonisch erfolgen.

Bei einem Therapieabbruch sollte nach Maßgabe des Prüfarztes die Umstellung auf ein geeignetes Wachstumshormon-Präparat erfolgen.

Anforderungen an die Berichterstattung und Nachbeobachtung von UE

Gemäß den Studienprotokollen der Studien REAL 3 und REAL 4 mussten alle Ereignisse, welche die Definition eines UE erfüllten, aufgezeichnet und berichtet werden. Dies beinhaltete alle Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode.

Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal über UE befragt. Dies sollte über offene und nicht führende Fragen erfolgen. Nach der initialen UE-Meldung musste ein Patient bei nachfolgenden Visiten/Kontakten durch den Prüfarzt proaktiv nachbeobachtet werden.

Alle nicht schwerwiegenden UE mussten bis zur Auflösung des Ereignisses, bis zur Klärung aller Fragen oder bis zum Ende der im Protokoll definierten Nachbeobachtungsdauer nachbeobachtet werden. SUEs mussten auch über das Studienende hinaus nachbeobachtet werden. Die Nachbeobachtung von Ereignissen konnte mit dem jeweils zutreffenden Status abgeschlossen werden, wenn es sich um chronische Erkrankungen, Krebs oder zum Zeitpunkt des Todes andauernde UE handelte oder wenn die Nachbeobachtung abgeschlossen war und der Prüfarzt davon ausging, dass sich der Patient vom Ereignis erholt.

Analyse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Analysen der unerwünschten Ereignisse gemäß den Anforderungen der Modulvorlage *post hoc* umgesetzt. Alle UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind, wurden in die Auswertung einbezogen:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE

- Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE
- Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abgebrochen haben.
- Todesfälle aufgrund von UE

UE von besonderem Interesse (UESI) wurden weder im Studienprotokoll prä-spezifiziert noch von den Zulassungsbehörden gefordert. Es werden daher keine UESI-Auswertungen dargestellt.

Im Studienprotokoll der REAL 4 wurden „Reaktionen an der Einstichstelle“ und „Medikationsfehler“ als UE, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern, definiert. Als Medikationsfehler zählten unbeabsichtigte Fehler bei der Arzneimittelanwendung, die zu einer Schädigung führen oder führen können, z. B. Verabreichung eines falschen Medikaments, Injektion intramuskulär anstatt subkutan oder eine Unter- bzw. Überdosierung in einem Ausmaß, das nach Ansicht des Prüfarztes wahrscheinlich zu klinischen Konsequenzen führen kann. Im Studienprotokoll der REAL 3-Studie waren „Medikationsfehler“ als Medikationsereignisse von besonderem Interesse (engl.: *medication events of special interest*, MESI) definiert. Die Darstellung von Auswertungen zu den UE „Reaktionen an der Einstichstelle“ und „Medikationsfehler“ wird nicht als obligatorisch gemäß Modulvorlage gesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Ereignisse im vorliegenden Therapiegebiet, so dass diese Ergebnisse zur Vollständigkeit ebenfalls dargestellt werden.

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der genannten UE-Kategorien auf Ebene der *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) entsprechend des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 21.0 (REAL 3) bzw. Version 24.1 (REAL 4) für

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt.

Validität

Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte basierend auf internationalen Standards gemäß MedDRA und ist somit valide.

Statistische Methoden

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der im Studienprotokoll beschriebenen Methodik ausgewertet und, sofern erforderlich, zusätzliche Auswertungen der Studiendaten gemäß den Anforderungen der Modulvorlage *post hoc*

durchgeführt. Weitergehende Informationen zur verwendeten Methodik und Spezifikationen der angewandten statistischen Modelle werden im Rahmen der Ergebnispräsentation der jeweiligen Endpunkte im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Auswertungspopulationen und Beobachtungsperioden

In beiden Studien REAL 3 und REAL 4 wurden drei Auswertungspopulationen definiert:

- Das *full analysis set* (FAS) wurde für die Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten angewendet.
 - In REAL 3 schloss das FAS alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten hatten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.
 - In REAL 4 schloss FAS alle randomisierten Patienten ein. Patienten wurden entsprechend der zugewiesenen Behandlung ausgewertet.
- Das *safety analysis set* (SAS) wurde für die Auswertung von Sicherheitsendpunkten angewendet und schloss in beiden Studien alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten hatten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.
- Zusätzlich wurde in beiden Studien ein *per protocol set* (PP) definiert, welches Patienten der FAS umfasst, die gegen keines der Ein- bzw. Ausschlusskriterien verstießen und die ihre zugewiesene Behandlung mit Somapacitan für mindestens 22 Wochen (REAL 3) bzw. 47 Wochen (REAL 4) oder mit Norditropin für mindestens 154 Tage (REAL 3) bzw. 329 Tage (REAL 4) während der Hauptphase der jeweiligen Studie erhielten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

In der Studie REAL 4 wurden außerdem drei Beobachtungszeiträume definiert:

- Der *on treatment*-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52) oder 14 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, je nachdem was zuerst eintrat.
- Der *in-trial without use of ancillary therapy*-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52) oder mit der ersten Gabe einer unterstützenden Behandlung (engl.: *ancillary therapy*), je nachdem was zuerst eintrat. Als eine unterstützende Behandlung war jegliche Therapie mit Wachstumshormon (außer der Studienmedikation selbst) oder IGF-1 definiert, die der Patient erhielt.

- Der *in-trial*-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52), je nachdem was zuerst eintrat.

Für die vorliegende Bewertung wurden alle Auswertungen der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der FAS-Population und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums umgesetzt. Für die Studie REAL 3 wurde der *in-trial*-Beobachtungszeitraum *post hoc* definiert. Die Erhebung von Fragebögen in der REAL 4 erfolgte nur in Ländern, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Jeweils 5 Patienten pro Behandlungsgruppe (aus Estland, Ungarn, Irland, Lettland, Norwegen, Polen, Serbien und Spanien) nahmen daher an der Erhebung des Fragebogens nicht teil und wurden aus der Analyse des Endpunkts ausgeschlossen. Für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit werden für beide Studien REAL 3 und REAL 4 die Ergebnisse der SAS-Population während des *in-trial*-Beobachtungszeitraums herangezogen. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der beiden Studien alle randomisierten Patienten sowohl durch die FAS- als auch die SAS-Population umfasst sind, gibt es keine Abweichung von der Randomisierung und diese Herangehensweise entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

Kontinuierliche Variablen

Die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 in der Studie REAL 3 wurde mit einem *mixed model for repeated measurements* (MMRM) ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Aus dem MMRM wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 wurde in der Studie REAL 4 mit einem *analysis of covariance* (ANCOVA)-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. Daraus wurde der Behandlungsunterschied als Mittelwertdifferenz zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Lag das zum Effektschätzer Hedges' g korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von (-0,2 bis 0,2), wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt [8].

Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bzw. das Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurden in der jeweiligen Studie mit dem gleichen Analysemodell wie die Änderung des Körperhöhen-

SDS ausgewertet, wobei abweichend die Körperhöhe zu Baseline bzw. der korrespondierende Baseline-Wert des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS anstatt des Baseline-Werts des Körperhöhen-SDS als Kovariate verwendet wurde.

Die Veränderungen in den Skalen des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 in der Studie REAL 3 wurden mit einem ANOVA ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltete. Die Veränderungen in den Skalen des GHD-CIM ObsRO von Baseline zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (56, 104 und 156 Wochen) der Studie REAL 3 wurden mit einem MMRM ausgewertet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, um die Variabilität bei wiederholten Messungen eines Patienten zu beschreiben. Das verwendete Modell berücksichtigt die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. In der Studie REAL 4 erfolgte die Auswertung der Veränderungen in den Skalen des GHD-CIM ObsRO mit einem MMRM, welches die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest als einen weiteren Faktor berücksichtigt.

Die Auswertung des GHD-CTB ObsRO in der Studie REAL 3 zu Woche 26 erfolgte unter Verwendung eines ANOVA-Modells, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete. Die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 52, 104 und 156 sowie die Scores des GHD-PTB zu allen Erhebungszeitpunkten in der Studie REAL 3 wurden mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. In der Studie REAL 4 wurden die Scores der Fragebögen GHD-CTB ObsRO und GHD-PTB über alle Erhebungszeitpunkte mit einem MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf allen relevanten post-Baseline-Werten als abhängige Variablen ausgewertet. Das verwendete Modell berücksichtigt die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Aus dem MMRM wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt, und das entsprechende 95 %-KI und der p-Wert berechnet. Für die Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds wurde auf Hedges' g zurückgegriffen.

Die Ergebnisse der Endpunkte G-DAT und GH-PPQ wurden deskriptiv ausgewertet.

Die für Subgruppenanalysen verwendeten statistischen Modelle werden in den Ergebnistabellen beschrieben. Auf das Vorliegen einer Subgruppeninteraktion (Behandlung jeweils in Interaktion mit Geschlecht, Alter bzw. Region) wurde mittels des 2-seitigen F-Tests getestet. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Zielvariablen wurden die Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und absolute Risikodifferenz (RD) mit den jeweils dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen *post hoc* berechnet. Die Effektschätzer und die Konfidenzintervalle wurden aus Vierfeldertafeln der binären Antwortvariable (Ereignis während der Beobachtungsperiode eingetreten bzw. nicht eingetreten) abgeleitet. Der zweiseitige p-Wert wurde auf dem durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) basiert. Bei weniger als 5 Ereignissen in einer Zelle der Vierfeldertafel oder bei weniger als 200 Ereignissen in der Vierfeldertafel insgesamt wurde Barnards exakter Test, anderenfalls Fishers exakter Test verwendet. Ein RR bzw. $OR < 1$ bedeutet ein geringeres Risiko bzw. eine geringere Chance für das Eintreten des Ereignisses unter Somapacitan als unter Norditropin®. Eine negative Risikodifferenz ($RD < 0$) bedeutet ein geringeres Risiko für das Eintreten des Ereignisses unter Somapacitan als unter Norditropin®. Der Begriff Risiko wird sowohl bei negativen wie auch bei positiven Ereignissen gleichermaßen verwendet.

Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurden RR, OR und RD nicht berechnet.

Responderanalysen des Endpunkts „GHD-CIM ObsRO“ wurden unter Verwendung des 15 %-Responsekriteriums *post hoc* durchgeführt, d.h. der Behandlungseffekt wurde hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite untersucht. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.

Subgruppenanalysen wurden mit gleicher Methodik wie die korrespondierenden Analysen für die Gesamtpopulation durchgeführt. Auf das Vorliegen einer Subgruppeninteraktion wurde mittels des nicht-adjustierten Breslow-Day-Tests für stratifizierte Vierfeldertafeln getestet. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

Weitere Methodik

Für einen Vergleich der tatsächlichen Beobachtungszeiten wurden für alle Studienpatienten der jeweiligen Behandlungsgruppe (FAS-Population) die durchschnittlichen sowie medianen Beobachtungszeiten berechnet. Als Beobachtungszeit wurde der Zeitraum von der Randomisierung bis zur für den jeweiligen Datenschnitt maßgeblichen Visite definiert. Zusätzlich wurde die mediane Behandlungsdauer innerhalb dieses Zeitraums berechnet, definiert als Zeit von der ersten bis zur letzten Injektion für Norditropin® bzw. bis zur letzten Injektion plus sechs Tage für Somapacitan.

Für alle Analysen wurde SAS v9.4 oder höher verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eignung der Studien für die Meta-Analyse

Mit den Studien REAL 3 und REAL 4 liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet zwei RCTs vor, die eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit für die meta-analytische Zusammenfassung aufweisen. Die Beschreibung der Patientencharakteristika und des Studiendesigns der beiden Studien befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Die Operationalisierung der Endpunkte in beiden Studien ist in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3 ebenfalls im Detail dargestellt. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der beiden Studien meta-analytisch zusammengefasst.

Die Studie REAL 3 umfasst eine 156-wöchige randomisierte kontrollierte Behandlungsphase, wobei nach 26, 52, 104 und 156 Wochen Interimsanalysen durchgeführt wurden, zu denen Ergebnisse aller patientenrelevanter Endpunkte vorliegen. Die Studie REAL 4 umfasst eine 52-wöchige randomisierte kontrollierte Behandlungsphase mit einer Auswertung nach Ablauf von 52 Wochen. Für die vorliegende Bewertung wird die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien nach 52 Wochen als sinnvoll erachtet. Zwar liegen für die Studie REAL 3 auch Ergebnisse aus späteren Analysezeitpunkten (bis Woche 156) vor, allerdings ist bekannt, dass pädiatrische Patienten mit einem Wachstumshormonmangel insbesondere im ersten Therapiejahr nach Aufnahme einer Behandlung mit Wachstumshormon ein starkes Aufholwachstum an den Tag legen. Da die Patienten in beiden Studien zum Studienbeginn therapienaiv für die Behandlung mit Wachstumshormon waren, könnte die Zusammenfassung unterschiedlicher Analysezeitpunkte aus REAL 3 (nach 156 Wochen Behandlung) und REAL 4 (nach 52 Wochen Behandlung) zu einer zusätzlichen Unsicherheit in den Ergebnissen führen.

Methodik der Meta-Analyse

Für die meta-analytische Zusammenfassung wurden, wie auch zur Beschreibung der Ergebnisse der Einzelstudien, die Ergebnisse aus ITT-Analysen herangezogen. Eine Meta-Analyse kann auf einem Modell mit festen oder zufälligen Effekten beruhen. Liegen jedoch sehr wenige (weniger als fünf) Studien für die Meta-Analyse vor, ist die Aussagekraft eines Modells mit zufälligen Effekten limitiert, da die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist [8]. Vor allem im Fall von nur 2 Studien sollte das Modell mit festem Effekt gewählt werden, wenn keine Gründe gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Liegen Informationen darüber vor, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, ist eine Meta-Analyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend.

Da mit REAL 3 und REAL 4 lediglich 2 Studien für die Meta-Analyse vorliegen, und eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit angenommen werden kann

(siehe „Eignung der Studien für die Meta-Analyse“), wurde die Anwendung eines Modells mit festem Effekt gewählt.

Für die Zusammenfassung von kontinuierlichen Variablen wurde die Mittelwertdifferenz mit dem Konfidenzintervall ermittelt. Bei dichotomen Endpunkten wurden die Effektschätzer OR, RR und RD mit den dazugehörigen Konfidenzintervallgrenzen berechnet. Die verwendeten statistischen Modelle werden in den Ergebnistabellen beschrieben.

Zusätzlich wurden Effektschätzer und die zugehörigen Konfidenzintervalle aus den Studien zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität der Studienergebnisse wurde mittels des statistischen Maßes I^2 eingeschätzt. Als weiteres Heterogenitätsmaß wurde der p-Wert des F-Tests angegeben. Bei statistisch signifikant heterogenen Ergebnissen für die Heterogenitätsstatistik (p-Wert des F-Tests < 0,05) wurden die gepoolten Effekte dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Wurde in einer Behandlungsgruppe einer Studie kein einziges Ereignis beobachtet (sog. Nullzelle), wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert und die Meta-Analyse durchgeführt. Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis bei einem Endpunkt auftrat, wurden die Ergebnisse dieser Studie bei der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht berücksichtigt.

Bei stetigen und binären Endpunkten wurden Forest-Plots für die jeweilige Subgruppe dargestellt, wenn die Effektschätzer für beiden Einzelstudien vorlagen. Konnte für eine der beiden Studien der Effekt innerhalb einer Subgruppe nicht geschätzt werden, wurde kein Forest-Plot erstellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori definierte Sensitivitätsanalysen umfassen

REAL 3:

- eine zusätzliche Analyse des primären Endpunkts der Studie (jährliche Wachstumsgeschwindigkeit) auf Grundlage der PP-Population (REAL 3)

REAL 4:

- eine *Tipping-Point*-Analyse für die primäre Auswertung des primären Endpunkts auf Basis des primären Estimands (FDA und PDMA), bei der das Ergebnis in der Somapacitan-Gruppe für jeden zum Analysezeitpunkt imputierten Wert um einen Faktor, dessen Größe vom Anteil der imputierten Werte abhängt, zum Nachteil von Somapacitan verändert wird;
- eine *Tipping-Point*-Analyse für die primäre Auswertung des primären Endpunkts auf Basis des primären Estimands (EMA), um die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die Annahme von zufällig fehlenden Werten (engl.: *missing-at-random*, MAR) zu testen.

Da die Ergebnisse der genannten Analysen sich hinsichtlich der Aussage nicht von denen der jeweiligen Hauptanalyse unterscheiden und keine weiteren bewertungsrelevanten Informationen liefern, wird von der Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen im Dossier abgesehen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 waren keine Subgruppenauswertungen im Studienprotokoll präspezifiziert. Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, um die Anforderungen der Modulvorlage zu erfüllen. Die Methodik der Subgruppenanalysen entspricht, sofern nicht anders vermerkt, der Methodik der entsprechenden Analysen für die Gesamtpopulation.

Hierbei gilt es zu beachten, dass die *post hoc* durchgeführten Analysen einen explorativen Charakter tragen und nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese hinsichtlich einer realen Effektmodifikation interpretiert werden können. Bedingt durch die zusätzlich durchzuführenden Hypothesentests besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse (sog. Alphafehler-Kumulierung). Alle Ergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden daher einer Plausibilitätsprüfung unter medizinisch-biologischen Gesichtspunkten unterzogen.

Untersuchte Effektmodifikatoren

Die vorliegende Untersuchung umfasst folgende Effektmodifikatoren

- Alter (< 6 Jahre/≥ 6 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (EU/Japan/Rest der Welt)

Die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren und Trennpunkte wird im Folgenden begründet.

Alter

Die Sekretion des endogenen Wachstumshormons variiert altersabhängig [48]. Das Wachstum verläuft ab einem Alter von etwa 3 Jahren und bis zur Pubertät weitgehend linear mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von etwa 5 - 6 cm/Jahr, kann sich jedoch kurz vor dem pubertären Wachstumsschub verlangsamen [49]. Ein früher Behandlungsbeginn mit der Wachstumshormon-Ersatztherapie ist assoziiert mit einem besseren Therapieansprechen bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel [50]. Abgesehen davon ist der Pathomechanismus des Wachstumshormonmangels und der Wirkmechanismus einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zur Förderung des Längenwachstums bei offenen Wachstumsfugen für alle pädiatrischen Altersgruppen gleich. Der gewählte Trennpunkt für die Untersuchung einer Effektmodifikation durch das Alter in der vorliegenden Bewertung orientiert sich an der in den Studien REAL 3 und REAL 4 verwendeten Stratifizierungsvariable Alter (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre).

Geschlecht

Im präpubertären Alter gibt es keine Hinweise auf relevante geschlechtsspezifische Unterschiede. Für die Sexualhormone Testosteron und Östrogen sind gegensätzliche Wechselwirkungen mit Wachstumshormon beschrieben worden [51]. Der pubertäre Wachstumsschub setzt bei Mädchen ca. 2 Jahre früher ein, als bei Jungen [26, 49]. Die Fachinformation von Somapacitan unterscheidet hinsichtlich der empfohlenen Dosierung nicht zwischen pädiatrischen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts.

Region

Bei den bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 handelt es sich um multinationale multizentrische Studien. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum und Land erscheint eine Untersuchung der Effektmodifikation auf Zentrums- und Länderebene jedoch nicht sinnvoll, da keine valide Aussage aus einer solchen Analyse abgeleitet werden kann. Eine geographische Effektmodifikation wird stattdessen in den Subgruppen EU, Japan und Rest der Welt untersucht. Dabei entsprechen Japan und Rest der Welt den Stratifizierungsvariablen. Die zusätzlich definierte Subgruppe EU könnte insbesondere für die Einschätzung zur Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext von Relevanz sein.

Nicht berücksichtigte Faktoren

Auf Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere bzw. -stadium wird verzichtet, da es in der Literatur sowie in der deutschen Leitlinie [26] keine etablierten Angaben zur Festlegung verschiedener Schweregrade des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen gibt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [52-55] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NN8640-4042	ja	ja	abgeschlossen	43-57 Tage (davon 1 Woche RCT)	Somapacitan Norditropin®
REAL 3 (NN8640-4172)	ja	ja	laufend	≥ 7 Jahre (davon 156 Wochen RCT, 208 Wochen einarmige Langzeitsicherheitsextension (LTSE)-Phase mit der Möglichkeit zur Extension für Patienten der Kohorte I, die die Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit auf Rezept in ihrem Land oder spätestens August 2024 fortführen sowie 30 Tage Nachbeobachtung); Datenschnitte nach 26, 52, 104 und 156 Wochen (RCT-Phase) sowie nach 208 Wochen (LTSE-Phase)	Somapacitan Norditropin®
REAL 4 (NN8640-4263)	ja	ja	laufend	≥ 4 Jahre (davon 52 Wochen RCT, 3 Jahre einarmige Sicherheitsextensionsphase mit der Möglichkeit zur Extension für Patienten, die die Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit auf Rezept in ihrem Land oder spätestens September 2025 fortführen sowie 30 Tage Nachbeobachtung) Datenschnitt nach 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®
REAL 6 (NN8640-4468)	nein	ja	laufend	52 Wochen RCT und 30 Tage Nachbeobachtung Kein Datenschnitt (finale Auswertung zum Studienende geplant)	Somapacitan Norditropin®

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 06.09.2023 stattgefunden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN8640-4042	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Es handelt sich um eine Phase 1-Dosisfindungsstudie, deren Studiendauer (1 Woche RCT) zu kurz für den Nachweis des Zusatznutzens von Somapacitan ist.
REAL 6 (NN8640-4468)	Ausschlussgrund A7 (Publikationstyp): Studienergebnisse liegen noch nicht vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

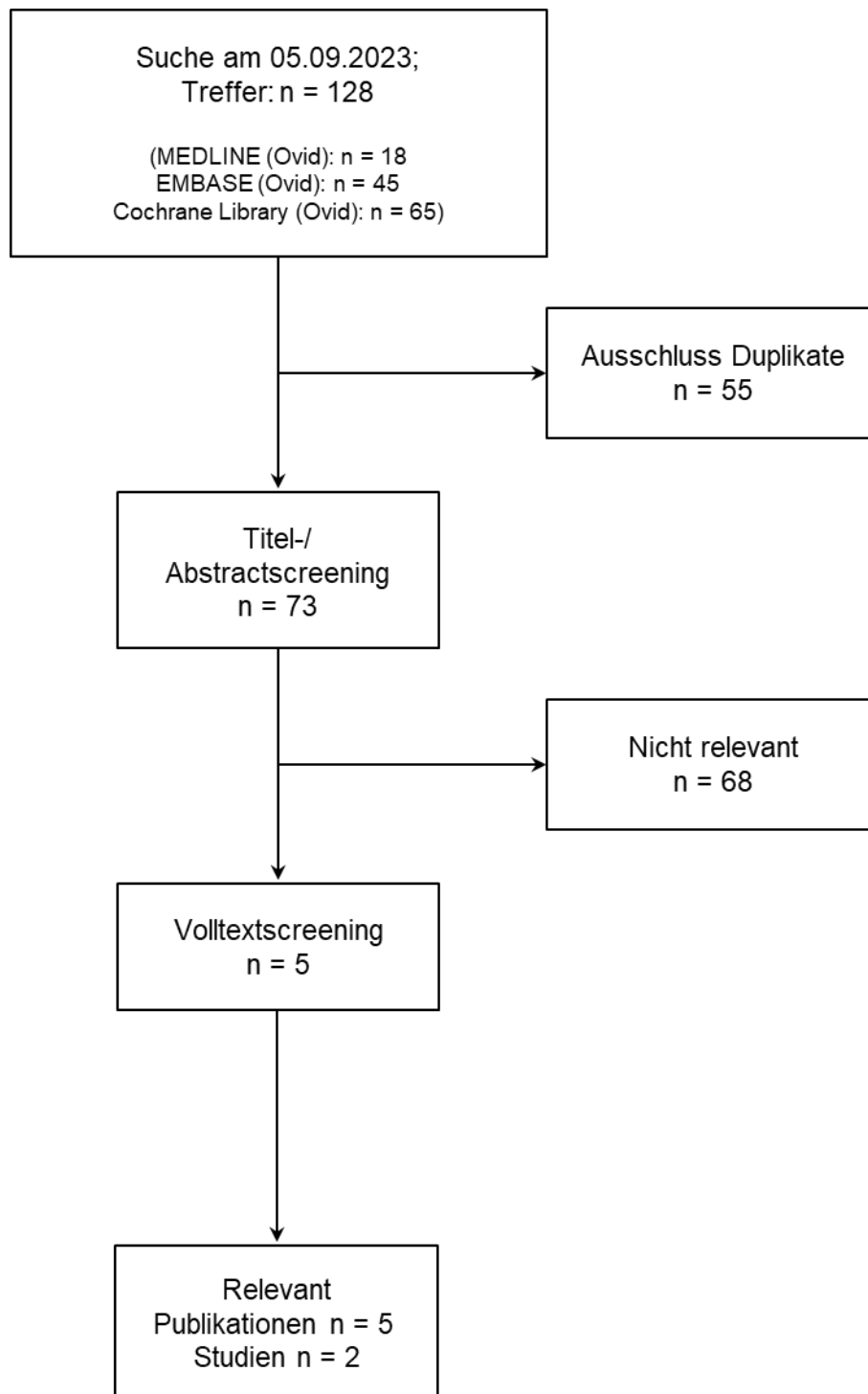


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 05.09.2023 hat insgesamt 128 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 55 Treffer als Dubletten identifiziert und ausgeschlossen. 68 Publikationen wurden im Rahmen des Titel- und Abstract-Screenings ausgeschlossen.

Die verbleibenden 5 Suchtreffer wurden im Volltext gesichtet und als relevant eingeschlossen. Diese Volltextpublikationen lassen sich den beiden Studien REAL 3 und REAL 4 des pharmazeutischen Unternehmers zuordnen [56-60].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
REAL 3 (NN8640-4172)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT02616562 [61] <i>EU-CTR</i> : 2015-000531-32 [62] <i>WHO ICTRP</i> : CTRI/2016/09/007301 [63] NCT02616562 [64] 2015-000531-32-SE [65] 2015-000531-32-AT [66]	ja	ja	laufend
REAL 4 (NN8640-4263)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT03811535 [67, 68] <i>EU-CTR</i> : 2018-000231-27 [69] <i>WHO ICTRP</i> : NCT03811535 [70] CTRI/2019/05/019369 [71]	ja	ja	laufend
REAL 6 (NN8640-4468)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT04970654 [72] <i>EU-CTR</i> : 2020-002974-28 [73] <i>WHO ICTRP</i> : NCT04970654 [74]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach RCT mit Somapacitan in Studienregistern hat am 06.09.2023 stattgefunden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA hat am 07.09.2023 stattgefunden. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
REAL 3 (NN8640-4172)	ja	ja	nein	ja [75-77]	ja [61-66]	ja [56-58]
REAL 4 (NN8640-4263)	ja	ja	nein	ja [78, 79]	ja [67-71]	ja [59, 60]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
REAL 3 (NN8640-4172)	RCT, parallel <u>Bis Woche 52</u> <u>(Haupt- und</u> <u>Extensionsphase)</u> - doppelblind (Somapacitan-Dosierung) - offen (Norditropin®) <u>Nach Woche 52</u> - offen	<u>Gesamte Studie</u> Kohorte I: Präpubertäre therapienaive Kinder im Alter zwischen 2 Jahren + 26 Wochen und 9 Jahren (Mädchen) bzw. 10 Jahren (Jungen) mit bestätigter Diagnose eines Wachstums- hormonmangels <u>Nur Langzeit- sicherheits- extensionsphase</u> Kohorte II: therapienaive Kinder im Alter bis 2 Jahre + 26 Wochen mit bestätigter Diagnose eines Wachstumshormon- mangels Kohorte III: Kinder und Jugendliche im Alter > 9 Jahren	<u>Haupt- und</u> <u>Extensionsphase</u> - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (n= 14) - Somapacitan 0,08 mg/kg/Woche (n= 15) - Somapacitan 0,04 mg/kg/Woche (n= 16) - Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag (n= 14) <u>Sicherheitsextensions- phase^a</u> - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (n = 45) - Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag (n = 11) <u>Langzeitsicherheits- extensionsphase^b</u> Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche	<u>Hauptphase:</u> 26 Wochen 1. Datenschnitt: 13.04.2018, geplante Interimsanalyse am Ende der Hauptphase (nach 26 Wochen) <u>Extensionsphase:</u> 26 Wochen 2. Datenschnitt: 12.10.2018, geplante Interimsanalyse am Ende der Extensionsphase (nach 52 Wochen) <u>Sicherheitsextensions- phase:</u> 104 Wochen 3. Datenschnitt: 11.10.2019, geplante Interimsanalyse während der Extensionsphase (nach 104 Wochen); 4. Datenschnitt: 09.10.2020, geplante Interimsanalyse am Ende der Sicherheits- extensionsphase (nach 156 Wochen) <u>Langzeitsicherheits-</u>	Weltweit an 29 Studienzentren in 11 Ländern (Brasilien, Deutschland, Indien, Israel, Japan, Österreich, Slowenien, Schweden, Türkei, Ukraine, USA) 23.03.2016 – laufend	<i>Primärer Endpunkt:</i> Wachstums- geschwindigkeit (in cm/Jahr) bis Woche 26; <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> Körperhöhen-SDS, GHD-CIM ObsRO, GHD-CTB ObsRO, GHD-PTB, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		(Mädchen) bzw. >10 Jahren (Jungen) und ≤ 17 Jahre mit bestätigter Diagnose eines Wachstums-hormonmangels	- Kohorte I: n= 50; Einschluss weiterer Altersgruppen (bis Woche 208 bzw. Datum des 5. Datenschnitts) - Kohorte II: n= 1; Kohorte III: n= 9)	<u>extensionsphase:</u> 208 Wochen, laufend 5. Datenschnitt: 19.11.2021, nicht <i>a priori</i> geplant <u>Optionale Extension:</u> variabel ^e <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage (geplant)		
REAL 4 (NN8640-4263)	RCT, parallel, offen	Präpubertäre therapienaive Kinder im Alter zwischen 2 Jahren + 26 Wochen und 10 Jahren (Mädchen) bzw. 11 Jahren (Jungen) mit bestätigter Diagnose eines Wachstums-hormonmangels	<u>Hauptphase</u> - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (n= 132) - Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag (n = 68) <u>Sicherheitsextensionsphase^c</u> - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (n = 199)	<u>Hauptphase:</u> 52 Wochen Datenschnitte am 03.12.2021 und 17.12.2021 ^d , geplante Interimsanalyse am Ende der Hauptphase (nach 52 Wochen) <u>Sicherheitsextensionsphase:</u> bis zu 3 Jahre <u>Optionale Extension:</u> variabel ^f <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage (geplant)	Weltweit an 86 Studienzentren in 20 Ländern (Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Lettland, Österreich, Polen, Russland, Schweiz, Serbien, Slowenien, Spanien, Thailand, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich) 20.05.2019 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wachstums-geschwindigkeit (in cm/Jahr) bis Woche 52; <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Körperhöhen-SDS, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> GHD-CIM ObsRO, GHD-CTB ObsRO, GHD-PTB
a: In der Sicherheitsextensionsphase (nach Woche 52) der REAL 3-Studie - wechselten alle Patienten, die vorher Somapacitan (in jeglicher Dosierung) erhielten, auf Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche; - Patienten, die vorher Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag erhielten, führten ihre Behandlung fort; b: In der Langzeitsicherheitsextensionsphase (nach Woche 156) der REAL 3-Studie wechselten alle Patienten auf Somapacitan 0,16mg/kg/Woche;						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
c: In der Sicherheitsextensionsphase (nach Woche 52) der REAL 4-Studie wechselten Patienten der Norditropin®-Gruppe auf Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche; Patienten, die bereits Somapacitan erhielten, führten ihre Behandlung fort; d: Beide Datenschnitte erfolgten in sehr kurzem zeitlichem Abstand. Der Datenschnitt vom 03.12.2021 umfasste alle Daten außer einigen Ergebnissen zu anti-Somapacitan-Antikörpern, pharmakokinetischen Daten und 4 Erhebungen des Skelettalters. Mit dem Datenschnitt vom 17.12.2021 wurden die noch übrigen Daten zu anti-Somapacitan-Antikörpern, Pharmakokinetik und Skelettalter hinzugefügt. e: Mit Protokollversion 7.0 (vom 12.09.2022) wurde für Patienten der Kohorte I, die die Langzeitsicherheitsextensionsphase vor August 2024 beendeten, eine optionale Möglichkeit der Extension der Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens August 2024 (entspricht dem Zeitpunkt der erwarteten Visite zum Behandlungsende für den letzten Patienten) geschaffen. Für Patienten der Kohorten II und III wird die Behandlung in der Studie bis spätestens August 2024 fortgeführt werden. f: Mit Protokollversion 8.0 (vom 01.11.2022) wurde für Patienten, die die Sicherheitsextensionsphase beendeten, eine optionale Möglichkeit der Extension der Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens September 2025 geschaffen.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
REAL 3 (NN8640-4172), bis Woche 156, nur Kohorte I	Somapacitan <u>Haupt- und Extensionsphase</u> (bis Woche 52) - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert - Somapacitan 0,08 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert - Somapacitan 0,04 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert Die Behandlung mit den unterschiedlichen Dosierungen von Somapacitan bis Woche 52 erfolgte doppelblind (nach dem Datenschnitt am Ende der Hauptphase wurde lediglich der Studiensponsor entblindet) <u>Sicherheitsextensions- phase</u> (Woche 52 bis Woche 156) - Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert Für die Sicherheitsextensionspha- se wechselten alle Kinder, die zuvor mit Somapacitan (in jeglicher Dosierung) behandelt worden waren, auf die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche Bei Beendigung der Behandlung mit der	Norditropin® <u>Haupt- und Extensionsphase</u> (bis Woche 52) - Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag, einmal täglich subkutan injiziert <u>Sicherheitsextensions- phase</u> (Woche 52 bis Woche 156) - Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag, einmal täglich subkutan injiziert In der Sicherheitsextensionsp- hase führten Patienten der Norditropin®- Gruppe ihre einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag fort. Bei Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation zu Woche 156 wurden Patienten auf ein geeignetes GH- Präparat umgestellt.	<i>Art und Zeitpunkt der Anwendung</i> Bis Woche 156 (Visite 15) sollte die einmal wöchentliche Injektion mit Somapacitan morgens bis 10 Uhr erfolgen, außer am Tag der Visite (bis 12 Uhr). Am Tag vor der Blutentnahme zum Antikörpernachweis musste die Injektion von Somapacitan mindestens 12 Stunden zuvor erfolgen. Wurde eine morgendliche Injektion vergessen, musste diese so schnell wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. War eine Injektion am selben Tag nicht mehr möglich, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. War eine Injektion innerhalb von 2 Tagen nach dem geplanten Injektionszeitpunkt nicht möglich, sollte die Dosis gänzlich ausgesetzt werden. Die nächste Injektion sollte dann wieder zum ursprünglich geplanten Zeitpunkt (relativ zu Baseline) erfolgen. Norditropin® sollte einmal täglich abends injiziert werden. Wurde eine Dosis vergessen oder konnte diese nicht am Abend verabreicht werden, sollte die Dosis ausgesetzt werden. Der Patient sollte am darauffolgenden Abend mit der nächsten geplanten Injektion fortsetzen. Beide Produkte wurden mit einem Fertigpen injiziert. Patienten wurden vom Studienpersonal in der Verwendung des Fertigpens und der selbstständigen Injektion unterwiesen. Die erste Dosis (zu Visite 2) wurde unter Aufsicht des Studienpersonals selbstständig durchgeführt. Alle nachfolgenden Injektionen erfolgten zu Hause durch den Patienten selbst. Patienten wurden instruiert, die Körperregion (Oberschenkel, obere Gesäßregion, Oberarm oder Abdomen) für jede nachfolgende Injektion zu wechseln. Entsprechend der klinischen Praxis in den meisten Ländern wurde in der Studie eine körpertgewichtsbasierte

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Studienmedikation zu Woche 156 wurden Patienten auf ein geeignetes GH-Präparat umgestellt.		Dosierung des Wachstumshormons angewandt. Die Dosis wurde basierend auf dem zu jeder Visite erneut gemessenen Körpergewicht neu berechnet. Eine Maximaldosis wurde nicht definiert. <i>Dosisanpassung</i> Bei persistierenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Einschätzung des Prüfarztes eine Fortsetzung der Studie zuließen, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nach einer konsekutiven Dosisreduktion noch immer bestanden, konnte die Behandlung bzw. Studienteilnahme vorzeitig beendet werden. <i>Begleittherapie</i> Jegliche Begleittherapie, die das Wachstum beeinflussen könnte, z.B. Methylphenidat für die Behandlung eines ADHS, war während der Studie nicht erlaubt (Ausschlusskriterien 9, 24 und 38). Im Übrigen bestanden keine Einschränkungen hinsichtlich der Begleittherapie. Nach der Randomisierung konnte die Hormonersatztherapie nach Maßgabe des Prüfarztes angepasst werden. <i>Beurteilung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme</i> Patienten wurden instruiert, Datum, Zeitpunkt und Dosierung jeder durchgeführten und verpassten Injektion der Studienmedikation in einem elektronischen Tagebuch zu notieren, welches bei Randomisierung ausgehändigt wurde. Die Einhaltung der vorgeschriebenen Medikamenteneinnahme wurde durch eine Gegenprüfung von Informationen über die Arzneimittelbuchführung, Zählung der zurückgegebenen Prüfpräparate, visuelle Inspektion der Pens, Überprüfung der Patiententagebücher und Befragung der

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Patienten im Abgleich mit der erwarteten Verwendung bewertet: Die Therapieadhärenz wurde berechnet als Summe der im Tagebuch gemeldeten und bei Visiten beobachteten Dosierungen geteilt durch die Anzahl der geplanten Dosierungen.
REAL 3 (NN8640-4172) Langzeitsicherheits-extensionsphase (nach Woche 156) und optionale Extension, alle Kohorten	Somapacitan Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert Für die Langzeitsicherheits-extensionsphase wechselten alle Patienten der Kohorte I, die zuvor Norditropin® erhielten, auf die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche Patienten der Kohorte I, die zuvor Somapacitan erhielten, führten ihre Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche fort. Patienten der Kohorten II und III begannen ihre Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche Die Behandlung mit Somapacitan konnte für Patienten bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens August 2024 fortgeführt werden. In der Nachbeobachtungsphase wurde keine Studienmedikation verabreicht und Patienten wurden auf ein geeignetes GH-Präparat umgestellt.	-	Nach Woche 156 konnte Somapacitan zu jeder Tageszeit verabreicht werden, im Übrigen erfolgte die Anwendung auf gleiche Art und Weise wie vor Woche 156.

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
REAL 4 (NN8640-4263) Hauptphase (bis Woche 52)	Somapacitan Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert	Norditropin® Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag, einmal täglich subkutan injiziert	<i>Art und Zeitpunkt der Anwendung</i> Die einmal wöchentliche Injektion mit Somapacitan konnte zu jeder Tageszeit erfolgen, außer am Tag vor der Blutentnahme zum Antikörpernachweis (mindestens 12 Stunden zuvor). Wurde eine morgendliche Injektion vergessen, musste diese so schnell wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. War eine Injektion am selben Tag nicht mehr möglich, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. War eine Injektion innerhalb von 2 Tagen nach dem geplanten Injektionszeitpunkt nicht möglich, sollte die Dosis gänzlich ausgesetzt werden. Die nächste Injektion sollte dann wieder am ursprünglich geplanten Wochentag (relativ zu Baseline) erfolgen. Falls bekannt war, dass eine Einnahme am geplanten Tag nicht möglich war, konnte die Dosis am Vortag verabreicht werden. Norditropin® sollte einmal täglich abends injiziert werden. Am Tag vor der Blutentnahme zum Antikörpernachweis musste die Injektion mindestens 12 Stunden zuvor erfolgen. Wurde eine Dosis vergessen oder konnte diese nicht am Abend verabreicht werden, sollte die Dosis ausgesetzt werden. Der Patient sollte am darauffolgenden Abend mit der nächsten geplanten Injektion fortsetzen. Beide Produkte wurden mit einem Fertigpen injiziert. Patienten wurden vom Studienpersonal in der Verwendung des Fertigpens und der selbstständigen Injektion unterwiesen. Patienten wurden instruiert, die Körperregion (Oberschenkel, obere Gesäßregion Oberarm oder Abdomen) für jede nachfolgende Injektion zu wechseln. Entsprechend der klinischen Praxis in den meisten Ländern wurde in der Studie eine körperlsgewichtsbasierte Dosierung des Wachstumshormons angewandt. Die Dosis wurde basierend auf dem aktuellen Körpergewicht des Patienten berechnet und bei jeder

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Visite dem Patienten mitgeteilt. <i>Dosisanpassung</i> Bei persistierenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Einschätzung des Prüfarztes eine Fortsetzung der Studie zuließen, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nach einer konsekutiven Dosisreduktion noch immer bestanden, konnte die Behandlung bzw. Studienteilnahme vorzeitig beendet werden. Hatte sich das UE aufgelöst, konnte die Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes mit der ursprünglichen Dosierung wieder fortgesetzt werden. Wurde bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten ein IGF-1 SDS > 2,5 festgestellt, musste die Dosis um 25 % reduziert werden. <i>Begleittherapie</i> Während der Hauptphase (bis Woche 52) war die Initiierung jeglicher Therapie, die das Wachstum beeinflussen könnte, z.B. Methylphenidat für die Behandlung eines ADHS, nicht empfohlen. Die medizinische Beurteilung dessen lag jedoch immer im Ermessen des Prüfarztes. Die Einnahme anderer Wachstumshormon- bzw. IGF-1-Präparate war nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten, die ihre Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen oder beendet haben, auf ein geeignetes GH-Präparat umgestellt werden. <i>Beurteilung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme</i> Patienten wurden instruiert, Datum, Zeitpunkt und Dosierung jeder durchgeführten und verpassten Injektion der Studienmedikation in einem elektronischen Tagebuch zu notieren, welches bei Randomisierung ausgehändigt wurde. Die Einhaltung

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			der vorgeschriebenen Medikamenteneinnahme wurde durch eine Gegenprüfung von Informationen über die Arzneimittelbuchführung, Zählung der zurückgegebenen Prüfpräparate, visuelle Inspektion der Pens, Überprüfung der Patiententagebücher und Befragung der Patienten im Abgleich mit der erwarteten Verwendung bewertet: Die Therapieadhärenz wurde berechnet als Summe der im Tagebuch gemeldeten und bei Visiten beobachteten Dosierungen geteilt durch die Anzahl der geplanten Dosierungen.
REAL 4 (NN8640-4263) Sicherheits-extensionsphase (nach Woche 52) und optionale Extension	Somapacitan Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, einmal wöchentlich subkutan injiziert Für die Sicherheits-extensionsphase wechselten alle Patienten, die zuvor Norditropin® erhielten, auf die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche Patienten, die zuvor Somapacitan erhielten, führten ihre Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche fort. Die Behandlung mit Somapacitan konnte für Patienten bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens September 2025 fortgeführt werden. In der Nachbeobachtungsphase wurde keine Studienmedikation verabreicht und Patienten wurden auf ein geeignetes GH-Präparat umgestellt.	-	In der Sicherheitsextensionsphase erfolgte die Behandlung mit Somapacitan auf gleiche Art und Weise wie zuvor.
GH: Wachstumshormon (engl.: <i>growth hormone</i>); s.c.: subkutan; UE; unerwünschtes Ereignis; ADHS:			

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; IGF-1: <i>Insulin-like growth factor</i> 1; SDS: <i>standard deviation score</i> ;			

REAL 3

Hinweis zum Studiendesign und der bewertungsrelevanten Teilpopulation

Die Studie REAL 3 bestand aus einer 26-wöchigen Hauptphase, gefolgt von einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionsphase, sowie einer 104 Wochen umfassenden Sicherheitsextensionsphase. Daran schließt sich eine 208 Wochen umfassende einarmige Langzeitsicherheitsextensionsphase mit optionaler Extension sowie ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen, in dem keine Studienmedikation verabreicht wird, an. Zu Beginn der Studie wurden 59 Kinder mit Wachstumshormonmangel im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen (0,04 mg/kg/Woche: n = 16; 0,08 mg/kg/Woche: n = 15; 0,16 mg/kg/Woche: n = 14) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Woche (n = 14) randomisiert. Die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® erfolgte offen, allerdings waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Nach Beendigung der Extensionsphase (Woche 52) wechselten alle Patienten der Somapacitan-Arme für die darauffolgende Sicherheitsextensionsphase auf Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Therapie in der Sicherheitsextensionsphase fort. In der 208-wöchigen einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase sowie der daran anschließenden optionalen Extension erhielten alle Patienten Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Während der Langzeitsicherheitsextensionsphase wurden zusätzlich zur Kohorte I zwei weitere pädiatrische Altersgruppen untersucht, Kinder im Alter von bis zu 2 Jahren und 26 Wochen (Kohorte II) sowie Mädchen im Alter von 10 bis 17 Jahren und Jungen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Kohorte III).

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14) werden ausschließlich die Behandlungsgruppen der Kohorte I dargestellt, die eine für die Nutzenbewertung relevante Intervention erhielten. Dabei handelt es sich um Patienten, die durchgehend bis Woche 156 der Studie Somapacitan in der zugelassenen Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche bzw. Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag erhielten. Die in den zwei anderen Somapacitan-Gruppen verabreichten Dosierungen von 0,04 mg/kg/Woche bzw. 0,08 mg/kg/Woche entsprechen nicht der zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation und erfüllen damit nicht das Einschlusskriterium hinsichtlich der Intervention. Zwar wechselten diese Patienten zu Beginn der Sicherheitsextensionsphase (ab Woche 52) auf die zugelassene Dosierung von Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche), allerdings ist der Einfluss einer Vortherapie mit einer nicht zugelassenen Dosierung von Somapacitan auf die Ergebnisse bei diesen Patientengruppen unbekannt. Diese Patientengruppen werden daher nicht weiter betrachtet.

Die Ergebnisse der Langzeitsicherheitsextensionsphase haben aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nur eine sehr begrenzte Aussagekraft für die Nutzenbewertung. Daher werden die Kohorten II und III nicht näher betrachtet. Auf eine Charakterisierung dieser Patienten wird verzichtet.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)

	Somapacitan (N = 14) ^a	Norditropin® (N = 14)
Alter (Jahre) zu Baseline		
MW (SD)	6,1 (2,3)	5,9 (2,0)
Median	6	6
Min; Max	3; 10	4; 10
Altersgruppe, n (%)		
< 6 Jahre	8 (57,1)	7 (50,0)
≥ 6 Jahre	6 (42,9)	7 (50,0)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	6 (42,9)	5 (35,7)
männlich	8 (57,1)	9 (64,3)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	0	0
Nicht Hispanisch oder Nicht Latino	14 (100)	14 (100)
Bevölkerungsgruppe, n (%)		
Asiatisch	8 (57,1)	6 (42,9)
Weiß	6 (42,9)	7 (50,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (7,1)
Länder, n (%)		
Brasilien	0	1 (7,1)
Deutschland	2 (14,3)	0
Indien	4 (28,6)	3 (21,4)
Israel	2 (14,3)	0
Japan	3 (21,4)	3 (21,4)
Slowenien	0	1 (7,1)
Türkei	0	1 (7,1)
Ukraine	1 (7,1)	4 (28,6)
USA	2 (14,3)	1 (7,1)
Ursache des Wachstumshormonmangels, n (%)		
Idiopathisch	13 (92,9)	12 (85,7)
Organisch	1 (7,1)	2 (14,3)
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (µg/L) zu Baseline		
MW (SD)	4,1 (2,4)	4,0 (2,0)
Median	5,3	4,6
Min; Max	0,1; 6,9	0,8; 6,6

	Somapacitan (N = 14) ^a	Norditropin® (N = 14)
Körpergewicht (kg) zu Baseline		
MW (SD)	14,9 (5,23)	15,5 (5,0)
Median	14,1	14,6
Min; Max	6,2; 25,4	9,1; 27,0
BMI (kg/m²) zu Baseline		
MW (SD)	15,1 (1,2)	15,6 (1,4)
Median	14,7	15,5
Min; Max	13,8; 17,2	13,6; 18,6
Körperhöhe (m) zu Baseline		
MW (SD)	97,7 (16,4)	98,3 (13,8)
Median	95,2	98,6
Min; Max	64,3; 123,0	78,5; 120,5
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zu Baseline		
MW (SD)	3,8 (1,5)	3,5 (1,6)
Median	4	3,6
Min; Max	0,0; 5,9	1,4; 5,6
Körperhöhen-SDS zu Baseline		
MW (SD)	-3,8 (2,0)	-3,4 (1,1)
Median	-2,9	-3,2
Min; Max	-8,1; -2,0	-5,5; -2,2
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline		
MW (SD)	-2,8 (1,8)	-3,1 (2,1)
Median	-2,2	-3,0
Min; Max	-6,8; -0,4	-6,4; 0,7
IGF-1 SDS zur Baseline		
MW (SD)	-2,0 (1,0)	-2,1 (0,7)
Median	-1,6	-1,9
Min; Max	-4,1; -0,8	-3,5; -1,0
Knochenalter (Jahre) zur Screening-Untersuchung		
MW (SD)	3,7 (2,0)	3,4 (1,8)
Median	3,0	2,8
Min; Max	1,3; 7,8	1,5; 6,8
a: Es wird ausschließlich die bewertungsrelevante Interventionsgruppe dargestellt: Patienten der Kohorte I, die durchgehend bis Woche 156 mit Somapacitan in der zugelassenen Dosierung (0,16 mg/kg/Woche) behandelt wurden. MW: Mittelwert; GH: Wachstumshormon; BMI: Body-Mass-Index; IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; SD: Standardabweichung; SDS: <i>standard deviation score</i> ; N: Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe (FAS-Population); n: Anzahl der Patienten mit Charakteristikum in der jeweiligen Behandlungsgruppe; FAS: <i>Full analysis set</i>		

Tabelle 4-13: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)

ATC-Gruppe (4.Ebene) Wirkstoff	Somapacitan (N = 14) ^a	Norditropin® (N = 14)
Jegliche Medikation, n (%)	7 (50,0)	5 (35,7)
Vitamin D und Analoga, n (%)	2 (14,3)	0
Cholecalciferol, n (%)	2 (14,3)	0
Multiple ATC, n (%)	5 (35,7)	3 (21,4)
Calciumcarbonat, n (%)	2 (14,3)	0
Begleitmedikation bei mind. 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen a: Es wird ausschließlich die bewertungsrelevante Interventionsgruppe dargestellt: Patienten der Kohorte I, die durchgehend bis Woche 156 mit Somapacitan in der zugelassenen Dosierung (0,16 mg/kg/Woche) behandelt wurden. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation;		

Tabelle 4-14: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, FAS)

SOC PT	Somapacitan (N = 14) ^a	Norditropin® (N = 14)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	1 (7,1)	4 (28,6)
Hypothalamo-hypophysäre Erkrankung, n (%)	0	3 (21,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	4 (28,6)	2 (14,3)
Asthma, n (%)	2 (14,3)	1 (7,1)
Allergische Rhinitis, n (%)	3 (21,4)	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)	1 (7,1)	2 (14,3)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	2 (14,3)	1 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	1 (7,1)	3 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0	2 (14,3)
a: Es wird ausschließlich die bewertungsrelevante Interventionsgruppe dargestellt: Patienten der Kohorte I, die durchgehend bis Woche 156 mit Somapacitan in der zugelassenen Dosierung (0,16 mg/kg/Woche) behandelt wurden. Begleiterkrankungen mit Auftreten bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA		

REAL 4

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)

	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Alter (Jahre) zu Baseline		
MW (SD)	6,4 (2,2)	6,4 (2,4)
Median	6,2	6,2
Min; Max	2,5; 10,8	2,7; 11,0
Altersgruppe, n (%)		
< 6 Jahre	64 (48,5)	33 (48,5)
≥ 6 Jahre	68 (51,5)	35 (51,5)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	33 (25,0)	18 (26,5)
männlich	99 (75,0)	50 (73,5)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	4 (3,0)	1 (1,5)
Nicht Hispanisch oder Nicht Latino	119 (90,2)	63 (92,6)
Nicht berichtet	9 (6,8)	4 (5,9)
Bevölkerungsgruppe, n (%)		
Asiatisch	46 (34,8)	28 (41,2)
Weiß	78 (59,1)	36 (52,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (1,5)
Andere	1 (0,8)	0
Nicht berichtet	7 (5,3)	3 (4,4)
Länder, n (%)		
Australien	1 (0,8)	0
Deutschland	1 (0,8)	2 (2,9)
Frankreich	6 (4,5)	1 (1,5)
Indien	11 (8,3)	9 (13,2)
Israel	4 (3,0)	1 (1,5)
Italien	3 (2,3)	1 (1,5)
Japan	19 (14,4)	11 (16,2)
Kanada	1 (0,8)	0
Korea	12 (9,1)	4 (5,9)
Lettland	2 (1,5)	0
Polen	0	1 (1,5)
Russland	17 (12,9)	4 (5,9)
Schweiz	1 (0,8)	1 (1,5)
Serbien	3 (2,3)	2 (2,9)
Slowenien	2 (1,5)	0
Spanien	0	2 (2,9)
Thailand	3 (2,3)	2 (2,9)

	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Ukraine	8 (6,1)	6 (8,8)
USA	34 (25,8)	18 (26,5)
Vereinigtes Königreich	4 (3,0)	3 (4,4)
Ursache des Wachstumshormonmangels, n (%)		
Idiopathisch	115 (87,1)	61 (89,7)
Organisch	17 (12,9)	7 (10,3)
Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (µg/L) zu Baseline		
MW (SD)	4,9 (2,5)	4,1 (2,8)
Median	5,2	3,9
Min; Max	0,3; 9,8	0,0; 9,5
Körpergewicht (kg) zu Baseline		
MW (SD)	16,7 (4,6)	16,0 (5,0)
Median	15,2	14,8
Min; Max	9,2; 31,2	5,2; 27,4
BMI (kg/m²) zu Baseline		
MW (SD)	15,7 (1,6)	15,6 (1,4)
Median	15,3	15,4
Min; Max	13,2; 22,8	12,6; 18,8
Körperhöhe (m) zu Baseline		
MW (SD)	102,3 (12,5)	100,2 (15,0)
Median	100,4	97,9
Min; Max	74,9; 128,2	58,2; 128,6
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zu Baseline		
MW (SD)	4,3 (1,4)	4,1 (1,4)
Median	4,4	4,1
Min; Max	0,1; 7,3	0,7; 7,3
Körperhöhen-SDS zu Baseline		
MW (SD)	-3,0 (1,0)	-3,5 (1,5)
Median	-2,7	-3
Min; Max	-8,2; -1,4	-9,5; 1,9
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline		
MW (SD)	-2,4 (1,5)	-2,5 (1,6)
Median	-1,9	-2,4
Min; Max	-7,8; 1,1	-6,0; 0,7
IGF-1 SDS zur Baseline		
MW (SD)	-2,0 (1,0)	-2,3 (1,0)
Median	-1,9	-2,2
Min; Max	-4,9; 0,2	-5,0; -0,4
Knochenalter (Jahre) zur Screening-Untersuchung		
MW (SD)	4,2 (1,7)	4,2 (2,0)
Median	4,0	3,5
Min; Max	0,3; 9,0	1,3; 9,0

	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Körperhöhe der Mutter (cm)		
N'	127	67
MW (SD)	159,3 (7,6)	158,1 (7,1)
Median	160	157,5
Min; Max	124,5; 180,0	146,0; 173,8
Körperhöhe des Vaters (cm)		
N'	127	66
MW (SD)	171,5 (8,7)	170,3 (8,0)
Median	171,5	170,1
Min; Max	135,0; 191,0	152,0; 192,0
MW: Mittelwert; GH: Wachstumshormon; BMI: Body-Mass-Index; IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; SD: Standardabweichung; SDS: <i>standard deviation score</i> ; N: Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe (FAS-Population); N': Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe mit Erhebung; n: Anzahl der Patienten mit Charakteristikum in der jeweiligen Behandlungsgruppe; FAS: <i>Full analysis set</i>		

Tabelle 4-16: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)

ATC-Gruppe (4.Ebene) Wirkstoff	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Jegliche Medikation, n (%)	51 (38,6)	28 (41,2)
Schilddrüsenhormone, n (%)	11 (8,3)	10 (14,7)
Levothyroxin-Natrium, n (%)	8 (6,1)	10 (14,7)
Multiple ATC, n (%)	25 (18,9)	14 (20,6)
Begleitmedikation bei mind. 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation		

Tabelle 4-17: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, FAS)

SOC PT	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	29 (22,0)	17 (25,0)
Hypothyreose, n (%)	8 (6,1)	9 (13,2)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)	22 (16,7)	7 (10,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	15 (11,4)	11 (16,2)
Allergische Rhinitis, n (%)	3 (2,3)	7 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	19 (14,4)	7 (10,3)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	13 (9,8)	12 (17,6)
Jahreszeitbedingte Allergie, n (%)	8 (6,1)	8 (11,8)
Begleiterkrankungen mit Auftreten bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

REAL 3

Die Studie REAL 3 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan in unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Norditropin® bei präpubertären Kindern im Alter zwischen 2 Jahren + 26 Wochen und 9 Jahren (Mädchen) bzw. 10 Jahren (Jungen) mit einem Wachstumshormonmangel, die erstmalig eine Wachstumshormon-Ersatztherapie aufnehmen (Kohorte I). Die Studie besteht aus einer 26-wöchigen Hauptphase, gefolgt von einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionsphase, sowie einer 104 Wochen umfassenden Sicherheitsextensionsphase. Daran schließt sich eine 208 Wochen umfassende einarmige Langzeitsicherheitsextensionsphase mit optionaler Extension sowie ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen, in dem keine Studienmedikation verabreicht wird, an. Zu Beginn der Studie wurden 59 Kinder mit Wachstumshormonmangel im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen (0,04 mg/kg/Woche: n = 16; 0,08 mg/kg/Woche: n = 15; 0,16 mg/kg/Woche: n = 14) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag (n = 14) randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Region (Japan oder Rest der Welt) und innerhalb der Subgruppe „Rest der Welt“ zusätzlich nach Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre) und Geschlecht (Mädchen oder Jungen). Die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® erfolgte offen, allerdings waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Nach Beendigung der Extensionsphase (Woche 52) wechselten alle Patienten der Somapacitan-Arme für die darauffolgende Sicherheitsextensionsphase auf Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Therapie in der Sicherheitsextensionsphase fort. In der 208-wöchigen einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase sowie der optionalen Extension erhielten alle Patienten Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Während der Langzeitsicherheitsextensionsphase wurden zusätzlich zur Kohorte I zwei weitere pädiatrische Altersgruppen untersucht, Kinder im Alter

von bis zu 2 Jahren und 26 Wochen (Kohorte II) sowie Mädchen im Alter von 10 bis 17 Jahren und Jungen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Kohorte III).

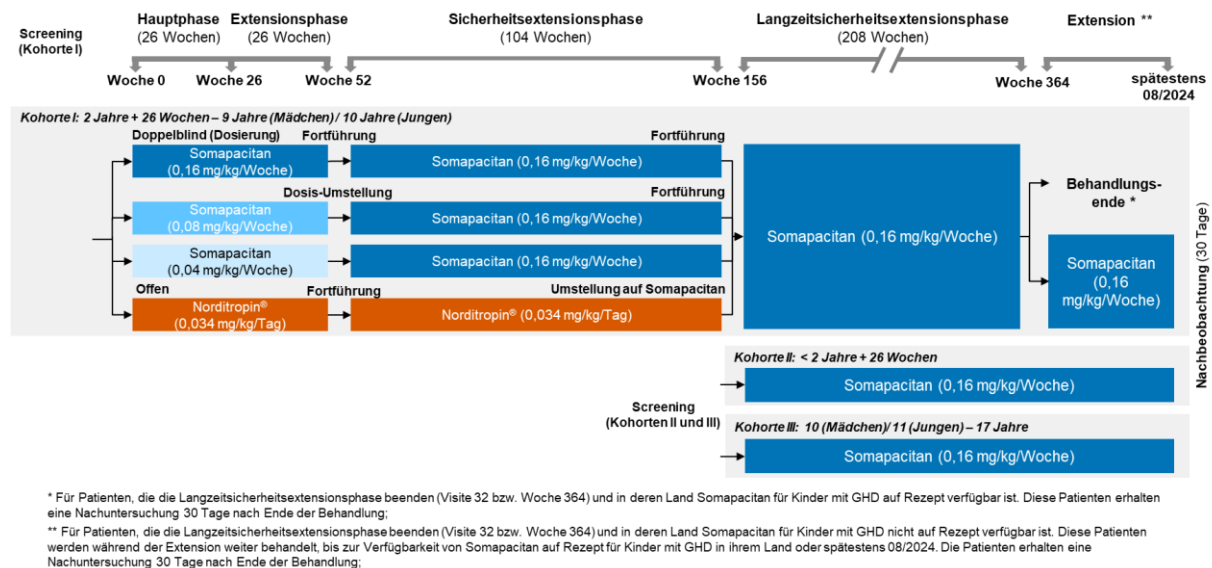


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie REAL 3.

Quelle: Eigene Darstellung

Wie oben bereits erwähnt, werden im Folgenden nur die durchgehend mit einer zugelassenen Dosierung von Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) sowie mit Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag) behandelten Patienten der Kohorte I betrachtet. Die in der einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase erhobenen Daten sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan nur sehr eingeschränkt verwendbar und werden daher nicht im Detail betrachtet.

REAL 4

Die Studie REAL 4 ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal wöchentlichen Anwendung von Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Anwendung von Norditropin® bei präpubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel, die erstmalig eine Wachstumshormon-Ersatztherapie aufnehmen.

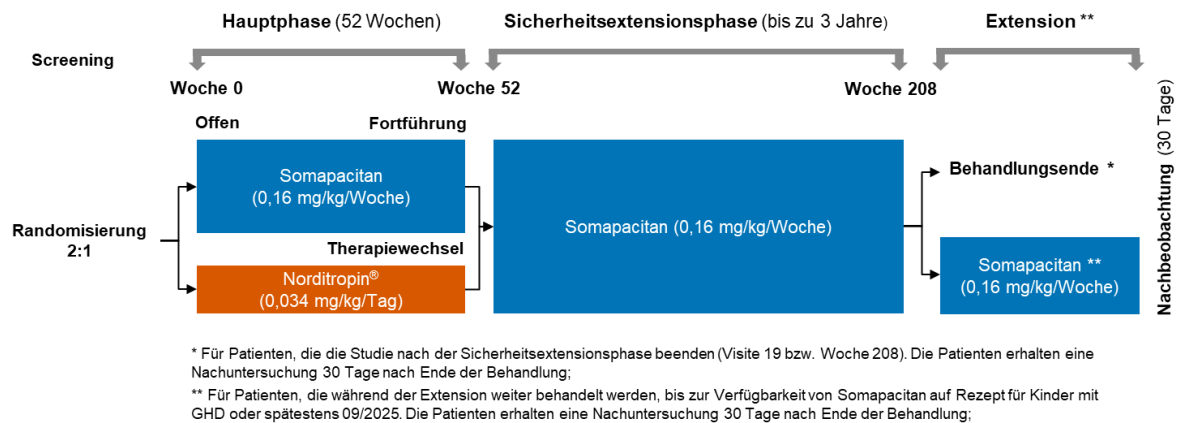


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie REAL 4.

Quelle: Eigene Darstellung

Zu Studienbeginn wurden 200 Patienten im Verhältnis von 2:1 auf die einmal wöchentliche Anwendung von Somapacitan in der Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche (N = 132) oder die einmal tägliche Anwendung von Norditropin® in der Dosierung von 0,034 mg/kg/Tag (N = 68), jeweils als subkutane Injektion, randomisiert und in der Hauptphase der Studie für 52 Wochen behandelt. Die Randomisierung wurde nach Region (Japan oder Rest der Welt), Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre), Geschlecht (Mädchen oder Jungen) sowie der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 µg/L oder ≥ 7,0 µg/L) stratifiziert, um eine Gleichverteilung dieser Faktoren innerhalb der Behandlungsgruppen sicherzustellen. In der an die Hauptphase anschließenden bis zu 3 Jahre umfassenden Sicherheitsextensionsphase setzten Patienten der Somapacitan-Gruppe ihre Therapie mit Somapacitan fort. Patienten, die zuvor Norditropin® erhielten, wurden auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) umgestellt. Nach der Sicherheitsextensionsphase bestand für Patienten die Möglichkeit, bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept für Kinder mit GHD oder spätestens 09/2025 weiter behandelt zu werden. An das Ende der Behandlung schloss sich ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen an, in dem keine Studienmedikation verabreicht wurde.

Die in der einarmigen Sicherheitsextensionsphase der Studie REAL 4 und darüber hinaus erhobenen Daten sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan nur sehr eingeschränkt verwendbar und werden daher nicht im Detail betrachtet.

Patientenpopulation

REAL 3

Patientenselektion

Für die Selektion der Patienten in Kohorte I der Studie REAL 3 galten folgende Kriterien:

Es wurden präpubertäre Kinder im Alter zwischen ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und ≤ 10,0 Jahren (Jungen) bzw. ≤ 9,0 Jahren (Mädchen) zum Zeitpunkt des Screenings mit einer bestätigten

Diagnose des Wachstumshormonmangels innerhalb der letzten 12 Monate vor der Screeninguntersuchung eingeschlossen. Die Diagnose eines Wachstumshormonmangels musste durch zwei unterschiedliche Wachstumshormon-Stimulationstests mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest von $\leq 7,0 \mu\text{g/L}$ bestätigt sein. Bei Kindern mit drei oder mehr Hypophysenhormoninsuffizienzen war nur ein GH-Stimulationstest erforderlich. Für japanische Patienten galten abweichende Anforderungen. Patienten mussten therapie-naiv für die Behandlung mit Wachstumshormon und/oder mit IGF-1 sein.

Weitere Voraussetzung für die Studienteilnahme waren eine verminderte Körpergröße (Körperhöhen-SDS < -2) sowie jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht bzw. Wachstumsgeschwindigkeits-SDS $< -0,7$ (nach Prader) innerhalb der Zeitspanne zwischen 6 und 18 Monaten vor der Screeninguntersuchung. Für die Berechnung der alters- und geschlechtsadjustierten SD-Scores wurden die Wachstumsstandards der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) herangezogen [29].

Patienten mit anderen Wachstumsstörungen als dem Wachstumshormonmangel waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Patientencharakteristika

Unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen (je 14 Patienten in einer Behandlungsgruppe) waren die Patientencharakteristika weitgehend ausgeglichen (Tabelle 4-12). Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten lag bei etwa 6 Jahren (Somapacitan: 6,1 Jahre; Norditropin®: 5,9 Jahre) mit einem etwas höheren Anteil männlicher Patienten (Somapacitan: 57,1 %; Norditropin®: 64,3 %). Die Patienten waren überwiegend weißer (Somapacitan: 57,1 %; Norditropin®: 50,0 %) oder asiatischer (Somapacitan: 42,9 %; Norditropin®: 42,9 %) Abstammung und wurden am häufigsten an Studienzentren in Indien (Somapacitan: 28,6 %; Norditropin®: 21,4 %), Japan (Somapacitan: 21,4 %; Norditropin®: 21,4 %), der Ukraine (Somapacitan: 7,1 %; Norditropin®: 28,6 %) und den USA (Somapacitan: 14,3 %; Norditropin®: 7,1 %) rekrutiert. Bei etwa 90 % der Patienten war die Ursache des Wachstumshormonmangels idiopathisch. Sowohl der Körperhöhen-SDS (Somapacitan: -3,8; Norditropin®: -3,4) als auch der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (Somapacitan: -2,8; Norditropin®: -3,1) waren stark vermindert.

Als häufigste Begleiterkrankungen zu Baseline wurden endokrine Störungen sowie respiratorische und allergische Erkrankungen berichtet (Tabelle 4-14). Die häufigsten Begleitmedikationen waren Schilddrüsenhormone und Vitamin D-Analoga (Tabelle 4-13).

REAL 4

Patientenselektion

In die Studie REAL 4 wurden präpubertäre Kinder im Alter zwischen ≥ 2 Jahren und 26 Wochen und ≤ 11 Jahren (Jungen) bzw. ≤ 10 Jahren (Mädchen) zum Zeitpunkt des Screenings

mit einer bestätigten Diagnose des Wachstumshormonmangels eingeschlossen. Die Diagnose des Wachstumshormonmangels musste durch zwei unterschiedliche Wachstumshormon-Stimulationstests innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung bestätigt sein. Lag zum Zeitpunkt des Screenings nur das Ergebnis aus einem einzigen Test vor, musste dieses durch einen zweiten und anderen Test bestätigt werden. Das Ergebnis des Wachstumshormon-Stimulationstests galt als positiv, wenn die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest unter Verwendung des internationalen Somatropin-Standards 98/574 der WHO bei $\leq 10,0 \mu\text{g/L}$ lag. Bei Kindern mit mindestens zwei weiteren Hypophysenhormon-insuffizienzen war nur ein GH-Stimulationstest erforderlich. Für japanische Patienten galten abweichende Anforderungen.

Patienten mussten eine verminderte Körperhöhe (Körperhöhen-SDS ≤ -2) gemäß den CDC-Standards sowie eine jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht (nach Prader) innerhalb der Zeitspanne zwischen 6 und 18 Monaten vor der Screening-Untersuchung aufweisen.

Patienten mussten therapie-naiv für die Behandlung mit Wachstumshormon und/oder mit IGF-1 sein und durften keine anderen Wachstumsstörungen als den Wachstumshormonmangel aufweisen.

Patientencharakteristika

In beiden Behandlungsgruppen waren die Patientencharakteristika zu Baseline ausgeglichen (Tabelle 4-15). Eingeschlossene Patienten waren im Durchschnitt 6,4 Jahre alt und zum größeren Anteil männlich (ca. 75 % in jeder Behandlungsgruppe). Die Mehrheit der Patienten war weiß (Somapacitan: 59,1 %; Norditropin®: 52,9 %) oder asiatisch (Somapacitan: 34,8 %; Norditropin®: 41,2 %) und wurde an Studienzentren in den USA (ca. 25 % in jeder Behandlungsgruppe), Japan (jeweils ca. 15 %), Russland (Somapacitan: 12,9 %; Norditropin®: 5,9 %), Indien (Somapacitan: 8,3 %; Norditropin®: 13,2 %) und Korea (Somapacitan: 9,1 %; Norditropin®: 5,9 %) rekrutiert. Typischerweise war der Wachstumshormonmangel bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder (ca. 90 %) idiopathischen Ursprungs. Der Körperhöhen-SDS lag zu Baseline im Mittelwert bei -3,0 in der Somapacitan-Gruppe bzw. -3,5 in der Norditropin®-Gruppe, der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS bei -2,4 bzw. -2,5.

Als häufigste Begleiterkrankungen lagen endokrine Störungen, wie eine Schilddrüsenunterfunktion (Somapacitan: 6,1 %; Norditropin®: 13,2 %) sowie allergische Erkrankungen, darunter allergische Rhinitis (Somapacitan: 2,3 %; Norditropin®: 10,3 %) und jahreszeitbedingte Allergie (Somapacitan: 6,1 %; Norditropin®: 11,8 %), vor (Tabelle 4-17).

Am häufigsten wurden Schilddrüsenhormone (Somapacitan: 8,3 %; Norditropin®: 14,7 %) und Vitamin D-Präparate (Somapacitan: 6,8 %; Norditropin®: 5,9 %) als Begleitmedikation eingesetzt (Tabelle 4-16).

Studiendauer

REAL 3

Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 sollten die Patienten der Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche)- und der Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag)-Gruppe unter der ursprünglich zugewiesenen Behandlung ab Randomisierung (Tag 0) bis Woche 156 durchgehend behandelt werden, davon 26 Wochen in der Hauptphase, 26 Wochen in der Extensionsphase und 104 Wochen in der Sicherheitsextensionsphase der Studie. Die geplante Behandlungs- und Beobachtungsdauer im bewertungsrelevanten Studienzeitraum (bis Woche 156) sind damit gleich.

Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie REAL 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3, SAS)

	Somapacitan (N = 14)	Norditropin® (N = 14)
Behandlungsdauer ^a (Tage) bis Woche 156		
MW (SD)	1047,5 (194,7)	921,5 (367,6)
Median	1100	1093
Min; Max	371; 1103	45; 1188
p-Wert ^c	0,2707	
Beobachtungsdauer ^b (Tage) bis Woche 156		
MW (SD)	1093,6 (3,5)	952,6 (302,7)
Median	1094	1094
Min; Max	1082; 1097	379; 1197
p-Wert ^c	0,1051	
a: Die Behandlungsdauer im Behandlungszeitraum wurde berechnet als Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zum letzten Tag der randomisierten Behandlung für Norditropin® bzw. plus sechs Tage für Somapacitan oder bis Woche 156, je nachdem, was zuerst eintrat; b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Studienvisite; p-Wert aus einem Zweistichproben-t-Test auf Verschiedenheit der Mittelwerte; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe (SAS-Population); SAS: <i>Safety analysis set</i>		

Die tatsächliche Beobachtungsdauer (Tabelle 4-18) betrug 1093,6 (SD: 3,5) Tage in der Somapacitan- und 952,6 (SD: 302,7) Tage in der Norditropin®-Gruppe. Der Unterschied in der durchschnittlichen Beobachtungsdauer war statistisch nicht signifikant (p = 0,1051).

Die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer (Tabelle 4-18) in der Studie REAL 3 lag am Ende der Sicherheitsextensionsphase der Studie nach 156 Wochen in der Somapacitan-Gruppe bei 1047,5 (SD: 194,7) und in der Norditropin®-Gruppe bei 921,5 (SD: 367,6) Tagen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,2707).

REAL 4

In der Studie REAL 4 betrug die geplante Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Hauptphase der Studie ab Randomisierung (Tag 1) bis zur letzten Visite der Hauptphase

(Visite 7-Zeitraum: 52 Wochen + 5 Tage) jeweils 52 Wochen bzw. 364 Tage in beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie REAL 4 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4, SAS)

	Somapacitan (N = 132)	Norditropin® (N = 68)
Behandlungsdauer ^a (Tage) bis Woche 52		
MW (SD)	369,2 (28,8)	370,1 (3,7)
Median	370	369
Min; Max	56; 458 ^c	364; 387
p-Wert ^c	0,7267	
Beobachtungsdauer ^b (Tage) bis Woche 52		
MW (SD)	371,7 (8,6)	371,2 (3,7)
Median	370	370
Min; Max	358; 458 ^c	365; 388
p-Wert ^c	0,5792	
a: Die Behandlungsdauer im Behandlungszeitraum wurde berechnet als Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zum letzten Tag der randomisierten Behandlung für Norditropin® bzw. plus sechs Tage für Somapacitan oder bis Visite 7 (Woche 52), je nachdem, was zuerst eintrat;		
b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Studienvisite;		
p-Wert aus einem Zweistichproben-t-Test auf Verschiedenheit der Mittelwerte;		
c: Bei einem Patienten in der Somapacitan-Gruppe fand die Visite 7 nicht im geplanten Zeitraum, sondern erst mit einer Verzögerung von etwa drei Monaten statt, so dass eine längere maximale Behandlungs- und Beobachtungsdauer vorliegt;		
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl Patienten in Behandlungsgruppe (SAS-Population); SAS: <i>Safety analysis set</i>		

Die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer (Tabelle 4-19) in der Hauptphase der Studie REAL 4 betrug 371,7 (SD: 8,6) Tage in der Somapacitan- und 371,2 (SD: 3,7) Tage in der Norditropin®-Gruppe. Der Unterschied in der durchschnittlichen Beobachtungsdauer war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5792$).

Die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer (Tabelle 4-19) in der Hauptphase der Studie REAL 4 betrug 369,2 (SD: 28,8) Tage in der Somapacitan-Gruppe und 370,1 (SD: 3,7) Tage in der Norditropin®-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,7267$).

Datenschnitte

REAL 3

Gemäß dem Studienprotokoll der REAL 3 erfolgten Interimsanalysen für folgende *a priori* geplante Datenschnitte:

- am Ende der Hauptphase (26 Wochen) der Studie (1. Datenschnitt vom 13.04.2018): Die Interimsanalyse des Datenschnitts umfasst alle bis einschließlich Woche 26 erhobenen Daten zur Wirksamkeitsendpunkten (einschließlich des primären Endpunkts der Studie) und der Sicherheit. Die Ergebnisse wurden im vorläufigen Studienbericht zur Hauptphase (26 Wochen) der REAL 3-Studie vom 13. September 2018 berichtet.
- am Ende der Extensionsphase (52 Wochen) der Studie (2. Datenschnitt: 12.10.2018): Mit den Protokolländerungen 5, 7 und 9 wurde die Studie REAL 3 um eine 104 Wochen umfassende Sicherheitsextensionsphase sowie die einarmige 208 Wochen umfassende Langzeitsicherheitsextensionsphase (u.a. zur Untersuchung von zwei weiteren Patientenkohorten, II und III) verlängert und die Auswertung zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte nach Ende der 26-wöchigen Extensionsphase (Woche 52) eingeführt. Die Interimsanalyse des Datenschnitts am Ende der Extensionsphase (nach einschließlich 52 Wochen) umfasst alle ursprünglich geplanten sowie mit den Protokolländerungen 5, 7 und 9 eingeführten zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte und die bis dahin erhobenen Daten zur Sicherheit für Patienten der Kohorte I. Ergebnisse der Auswertungen des 2. Datenschnitts wurden zusammen mit den Auswertungen des 4. Datenschnitts (Auswertung nach 156 Wochen) im vorläufigen Studienbericht der REAL 3-Studie (156 Wochen) vom 12.02.2021 berichtet.
- während der Sicherheitsextensionsphase nach 104 Wochen (3. Datenschnitt: 11.10.2019): Nach Ablauf der ersten Hälfte der 104 Wochen umfassenden Sicherheitsextensionsphase erfolgte eine Interimsauswertung der bis dahin erhobenen Daten der Sicherheitsextensionsphase. Der 3. Datenschnitt umfasst Erhebungen der Wirksamkeitsendpunkte sowie der Sicherheit bis einschließlich Woche 104 der REAL 3-Studie. Die Schlüsselergebnisse des 3. Datenschnitts wurden in der Synopse der Studienergebnisse der REAL 3 vom 13.12.2019 berichtet. Für diesen Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.
- am Ende der Sicherheitsextensionsphase nach 156 Wochen (4. Datenschnitt: 09.10.2020): Diese Interimsanalyse umfasst alle bis zum Ende der Sicherheitsextensionsphase (Woche 156) erhobenen Daten für Patienten der Kohorte I. Die Ergebnisse des 4. Datenschnitts wurden im vorläufigen Studienbericht der REAL 3-Studie (156 Wochen) vom 12.02.2021 berichtet.

Im Verlauf der einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase wurde eine weitere Interimsanalyse auf Basis eines nicht *a priori* geplanten, 5. Datenschnitts (am 19.11.2021) durchgeführt. Diese umfasste die in der Langzeitsicherheitsextensionsphase bis Woche 208 (Visite 20) erhobenen Daten für die Kohorte I sowie Ergebnisse für Kohorten II und III, die bis zur Visite 20 oder dem Cut-off-Datum 26.08.2021 erhoben worden sind, je nachdem was zuerst eintraf.

Im vorliegenden Modul werden Ergebnisse gemäß der Modulvorlage zu allen *a priori* geplanten Datenschnitten, d.h. Datenschnitten 1 bis 4, ggf. *post hoc* nachberechnet und in Abschnitt 4.3.1.3 präsentiert. Eine Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts ist gemäß Modulvorlage nicht zwingend erforderlich und zudem aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe

nach Woche 156 für die Nutzenbewertung nur von begrenzter Aussagekraft. Wie bereits weiter oben dargelegt, wird auf die Darstellung der Ergebnisse aus der Langzeitsicherheitsextensionsphase verzichtet.

REAL 4

Gemäß dem Studienprotokoll der REAL 4-Studie erfolgte ein Datenschnitt am Ende der Hauptphase, nachdem alle randomisierten Patienten die 7. Visite (zu Woche 52) erreicht oder die Studie in der Hauptphase vorzeitig verlassen hatten. Die Interimsanalyse umfasste für alle Patienten der Studie die bis zur und einschließlich der Visite 7 erhobenen Daten zu Wirksamkeitsendpunkten sowie der Sicherheit und stellt die Grundlage für den EMA-Zulassungsantrag dar. Die Ergebnisse des Datenschnitts sind im vorläufigen Studienbericht zur Hauptphase (52 Wochen) der REAL 4-Studie vom 18. März 2022 berichtet und bilden die Grundlage für die Darstellung der Ergebnisse der REAL 4 im vorliegenden Modul.

Im Verlauf der einarmigen Sicherheitsextensionsphase wurde eine weitere Interimsanalyse auf Basis eines nicht *a priori* geplanten Datenschnitts (22.12.2022) durchgeführt, die die in der Sicherheitsextensionsphase bis Woche 104 erhobenen Daten umfasste. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden im vorläufigen Studienbericht der REAL 4-Studie (104 Wochen) vom 09.02.2023 berichtet. Da es sich um keinen *a priori* definierten Datenschnitt handelt, ist eine Darstellung der Ergebnisse dieses Datenschnitts gemäß Modulvorlage nicht zwingend erforderlich und zudem aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nach Woche 52 für die Nutzenbewertung nur von begrenzter Aussagekraft. Im vorliegenden Modul werden aus der Sicherheitsextensionsphase lediglich die Ergebnisse zum Endpunkt „GH-PPQ“ ergänzend berichtet, da die Erhebung dieses Fragebogens gemäß Studienprotokoll erst vier Wochen nach einem Therapiewechsel (nach 56 Wochen) erfolgte. Auf die Darstellung der übrigen Ergebnisse aus der Sicherheitsextensionsphase wird verzichtet.

Studienintervention

Beschreibung der Studienintervention

REAL 3

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen (0,04 mg/kg/Woche: n = 16; 0,08 mg/kg/Woche: n = 15; 0,16 mg/kg/Woche: n = 14) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag (n = 14) randomisiert. Die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® erfolgte offen, allerdings waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Nach Beendigung der Extensionsphase (Woche 52) wechselten alle Patienten der Somapacitan-Arme für die darauffolgende Sicherheitsextensionsphase auf Somapacitan in der 0,16 mg/kg/Woche-Dosierung. Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Therapie in der Sicherheitsextensionsphase fort. In der Langzeitsicherheitsextensionsphase

wechselten Patienten der Norditropin®-Gruppe ebenfalls auf die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche.

Die Dosis wurde basierend auf dem zu jeder Visite gemessenem Körpergewicht neu berechnet. Eine Maximaldosis wurde nicht definiert. Der mittlere IGF-I-SDS lag bei allen Gruppen im Normalbereich [1]. Eine Dosisreduktion, in konsekutiven Schritten von je 25 % der gegebenen Dosis, war bei persistierenden UE grundsätzlich möglich, jedoch bei keinem der Patienten erforderlich.

Abgesehen von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Wachstum beeinflussen können (z.B. Methylphenidat), bestanden in der Studie REAL 3 keine Einschränkungen hinsichtlich der Möglichkeiten einer Begleittherapie.

REAL 4

In der Hauptphase der Studie REAL 4 wurden Patienten entweder auf die einmal wöchentliche subkutane Injektion mit Somapacitan in der Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche oder die einmal tägliche subkutane Injektion mit Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag randomisiert und für einen Zeitraum von 52 Wochen behandelt. Für die Sicherheitsextensionsphase wechselten Patienten der Norditropin®-Gruppe auf Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche, während Patienten der Somapacitan-Gruppe ihre ursprünglich zugewiesene Behandlung fortsetzten.

Wie auch in der Studie REAL 3 wurde eine körpertgewichtsabhängige Dosierung des Wachstumshormons angewandt und die Dosis bei jeder Visite dem aktuellen Körpergewicht des Patienten angepasst. Fast alle Patienten (96,9 %) erzielten nach 52 Wochen Behandlung mit Somapacitan einen durchschnittlichen IGF-1 SDS-Spiegel im Normalbereich (-2 bis +2) [1]. Eine Dosisreduktion aufgrund von persistierenden UE war möglich und lag im Ermessen des Prüfarztes. Es kam bei einem Patienten der Somapacitan-Gruppe sowie 2 Patienten der Norditropin®-Gruppe zu einer Dosisreduktion aufgrund von UE. In allen Fällen waren die UE nicht schwerwiegend und die Patienten haben sich vollständig erholt.

Gemäß Studienprotokoll der REAL 4 musste die Dosis auch um 25 % reduziert werden, wenn bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten ein IGF-1 SDS > 2,5 festgestellt wurde. Eine solche Reduktion war bei je einem Patienten in jeder Behandlungsgruppe erforderlich, allerdings wurden bei diesen Patienten keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem erhöhten IGF-1 SDS beobachtet.

Wie in der Studie REAL 3, bestanden keine Einschränkungen hinsichtlich der Möglichkeiten einer Begleittherapie, außer bei Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Wachstum beeinflussen können (z.B. Methylphenidat).

Beurteilung der Prüfintervention

Die in beiden Studien eingesetzte Somapacitan-Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche entspricht der für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren mit einem Wachstumshormonmangel empfohlenen Dosierung von Somapacitan gemäß Fachinformation [1]. Zum Zweck der Dosisfindung wurden im Verlauf der REAL 3-Studie auch weitere,

niedrigere Dosierungen von Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche bzw. 0,08 mg/kg/Woche) eingesetzt, die nicht der zugelassenen Anwendung von Somapacitan gemäß der Fachinformation entsprechen. Patienten, die eine solche nicht zugelassene Dosierung von Somapacitan erhielten, sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant und werden bei der Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt.

In der Studie wurde Somapacitan, entsprechend der klinischen Praxis der Wachstumshormontherapie in den meisten Ländern, in einer körpertgewichtsabhängigen Dosierung angewendet. Die Dosis wurde zu jeder Visite dem aktuellen Körpergewicht der Patienten angepasst. Dabei wurde bei den mit Somapacitan behandelten Patienten in beiden Studien regelhaft ein durchschnittlicher IGF-1 SDS-Spiegel im Normbereich (-2 bis +2) erreicht [1].

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von Somapacitan in den Studien REAL 3 (für Patienten, die durchgehend mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche behandelt worden sind) und REAL 4 den Vorgaben der Fachinformation von Somapacitan entspricht und die Prüfintervention in den Studien damit adäquat umgesetzt ist.

Beurteilung der Vergleichsintervention

In den Kontrollgruppen der Studien REAL 3 und REAL 4 wurde als Vergleichstherapie das einmal tägliche Wachstumshormon-Präparat Norditropin® FlexPro® (abgekürzt als Norditropin®) in der festen körpertgewichtsabhängigen Dosierung von 0,034 mg/kg/Tag eingesetzt. Die gewählte Dosierung liegt im oberen Bereich der zugelassenen und empfohlenen Dosisspanne gemäß Fachinformation (0,025 – 0,035 mg/kg/Tag) [5]. Unter Berücksichtigung der Möglichkeit zur Dosisreduktion nach Maßgabe des Prüfarztes bei Sicherheitsbedenken konnte durch die gewählte Dosierung sichergestellt werden, dass für die Mehrheit der Patienten eine ausreichende Dosis verabreicht wird. In anderen Studien im vorliegenden Indikationsgebiet wurde rekombinantes humanes Wachstumshormon in gleicher Dosierung bereits eingesetzt [27]. Damit wurde das als Vergleichstherapie eingesetzte Norditropin® in den Studien REAL 3 und REAL 4 zulassungskonform angewendet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien REAL 3 und REAL 4 wurden weltweit, darunter in Europa und Nordamerika, durchgeführt, wobei Patienten weißer Abstammung die Mehrheit der Studienpopulation in beiden Studien bildeten. Auch Studienzentren aus Deutschland haben an beiden Studien teilgenommen.

Für die Diagnosebestätigung gemäß der aktuellen S2e-Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter sollte die höchste gemessene GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests, bei Anwendung des GH-Standards 98/574, unterhalb von 8 ng/ml (< 8 ng/ml) liegen [26]. Das Einschlusskriterium der Studie REAL 3 hinsichtlich der höchsten im GH-Stimulationstest gemessenen GH-Konzentration war mit dem Cutoff von ≤ 7 ng/ml strikter formuliert. Die tatsächlich gemessenen Durchschnittswerte lagen bei 4,1 (SD: 2,4) ng/ml in der Somapacitan-Gruppe und 4,0 (SD: 2,0) ng/ml in der Norditropin®-Gruppe. In der REAL 4-Studie galt die Diagnose als bestätigt, wenn die höchste

gemessene GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests den Cutoff-Wert von 10 ng/ml nicht überstieg. Der tatsächlich gemessene GH-Wert (Somapacitan: 4,9 (SD: 2,5) ng/ml; Norditropin: 4,1 (SD: 2,8) ng/ml) lag im Durchschnitt jedoch in beiden Behandlungsgruppen weit unterhalb des in der Leitlinie empfohlenen Cutoff-Wertes und in einer ähnlichen Größenordnung wie in der REAL 3. Zudem wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens gezeigt, dass der beobachtete Behandlungseffekt in den Patientengruppen mit einem Cutoff-Wert von < 7 ng/ml bzw. ≥ 7 ng/ml ähnlich ist. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass in den REAL-Studien Patienten mit Wachstumshormonmangel eingeschlossen wurden, deren Diagnose auch im deutschen Versorgungskontext als gesichert gilt.

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studienabschnitten der Studien REAL 3 und REAL 4 wurden präpubertäre Patienten in der Altersspanne von ungefähr 2,5 – 11 Jahren untersucht. Andere pädiatrische Altersgruppen werden in der LTSE-Phase der REAL 3-Studie (Kohorte II und III) weiterhin untersucht. Patienten im Alter von 13 – 17 Jahren, die ebenfalls von der Zielpopulation von Somapacitan umfasst sind, waren innerhalb der bewertungsrelevanten Studienpopulation zu Studienbeginn nicht vertreten. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie und des bekannten Wirkmechanismus einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zur Förderung des Längenwachstums bei Patienten mit offenen Wachstumsfugen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass bei dieser Altersgruppe eine vergleichbare therapeutische Situation gegenüber den 2,5- bis 11-jährigen Kindern vorliegt. Der Einschluss präpubertärer Patienten entspricht dem gängigen und durch die europäische Zulassungsbehörde EMA empfohlenen Vorgehen bei klinischen Studien im vorliegenden Indikationsgebiet [80]. Es ist unüblich, das Wachstum bei pubertierenden Kindern zu untersuchen, da die sexuelle Entwicklung (und die damit einhergehenden Veränderungen der Sexualhormone) die Wirkung des Wachstumshormons abschwächt. Die Wirkungen bei Jugendlichen werden in der Regel (wie bei anderen wachstumshormonhaltigen Produkten) von präpubertären Kindern extrapoliert [81]. Folglich ist die auf einer zu Studienbeginn präpubertären Studienpopulation generierte Evidenz repräsentativ für die gesamte Zielpopulation. Entsprechend erstreckt sich die Zulassung von Somapacitan gemäß Fachinformation auf Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels [1].

Damit sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
REAL 3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
REAL 4	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Die Studie REAL 3 ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse, auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der Studie REAL 3 jedoch insgesamt als **niedrig** bewertet.

REAL 4

Die Studie REAL 4 ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse, auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der Studie REAL 4 jedoch insgesamt als **niedrig** bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität					Sicherheit
			Ergänzend dargestellt			Ergänzend dargestellt			
		Körperhöhen-SDS	Wachstums-geschwindigkeit	GHD-CIM ObsRO	GHD-CTB ObsRO	GHD-PTB	G-DAT	GH-PPQ	Unerwünschte Ereignisse ^b
REAL 3 (NN8640-4172)	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
REAL 4 (NN8640-4263)	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität war kein Zielkriterium der Studien REAL 3 und REAL 4, jedoch sollten in der Studie aufgetretene Todesfälle im Rahmen der Erfassung von SUE berichtet werden. Deshalb werden Ergebnisse zur Mortalität bei den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt (als tödliche UE);

b: Umfasst Auswertungen jeglicher UE, schwerer UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, tödliche UE sowie Reaktionen an der Einstichstelle und Medikationsfehler

G-DAT: Growth hormone device assessment tool; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; ObsRO: Observer-Reported Outcome; SDS: standard deviation score; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Körperhöhen-SDS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 3 erfolgte gemäß den Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie [28]. Hierzu stellte der Studiensponsor allen Studienzentren eine Anleitung bereit. Die Messung der Körperhöhe erfolgte im Stehen und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Für wiederholte Messungen eines Patienten im Studienverlauf sollte nach Möglichkeit die gleiche Person zuständig sein und dasselbe Stadiometer verwendet werden. Die Verwendung eines kalibrierten und an der Wand befestigten Stadiometers war zwingend vorgeschrieben. Die Messungen sollten etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen und um nicht mehr als 2 Stunden vom Zeitpunkt der Messung bei der Baseline-Visite abweichen. Pro Erhebungszeitpunkt wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und das Ergebnis in cm bzw. Zoll, jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet, dokumentiert. Bei Kindern im Alter von <2 Jahren (nur Kohorte II im Rahmen der Langzeitsicherheitsextensionsphase der Studie) wurde abweichend die Körperlänge im Liegen gemessen. Es sollte bevorzugt das gleiche Längenboard verwendet werden und die Messung von der gleichen ausgebildeten Person durchgeführt werden. Die Messungen erfolgten unbekleidet und sollten um nicht mehr als 2 Stunden vom Zeitpunkt der Messung bei der Baseline-Visite abweichen. Pro Erhebungszeitpunkt wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und das Ergebnis in cm bzw. Zoll, jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet, dokumentiert. Zur Standardisierung der Körperhöhe nach Alter und Geschlecht in Form des Körperhöhen-SDS wurden die CDC-Standards herangezogen [29]. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde die Körperhöhe bei den Visiten zum Screening, am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143 und 156 gemessen. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 wurde die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 26 zur Unterstützung des primären Zielkriteriums, die Änderung von Baseline bis Woche 52 zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit verwendet. Die Änderung von Baseline zu späteren Untersuchungszeitpunkten wurde deskriptiv ausgewertet. Für die vorliegende Bewertung wurde die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Aus dem MMRM wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall

Studie	Operationalisierung
	berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des „in-trial“-Beobachtungszeitraums. Es wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 4 erfolgte gemäß den Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie [28]. Hierzu stellte der Studiensponsor allen Studienzentren eine Anleitung bereit. Die Messung der Körperhöhe erfolgte im Stehen und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Für wiederholte Messungen eines Patienten im Studienverlauf sollte nach Möglichkeit die gleiche Person zuständig sein und dasselbe Stadiometer verwendet werden. Die Messungen sollten etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen und um nicht mehr als 2 Stunden vom Zeitpunkt der Messung bei der Baseline-Visite abweichen. Pro Erhebungszeitpunkt wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und das Ergebnis in cm bzw. Zoll, jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet, dokumentiert. Zur Standardisierung der Körperhöhe nach Alter und Geschlecht in Form des Körperhöhen-SDS wurden die CDC-Standards herangezogen [29]. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde die Körperhöhe bei den Visiten zum Screening, am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 13, 26, 39 und 52 gemessen. Die Erhebung wurde in der einarmigen Extensionsphase fortgeführt und sollte zu Woche 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, 156, 169, 182, 195 und 208 gemessen werden. Im Extensionszeitraum bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept sollte eine Erhebung der Körperhöhe zu den Visiten zu Woche 221, 234, 247, 260, 273, 286, 299 und 312 stattfinden. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 4 wurde die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit verwendet. Die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 wurde mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis Woche 52 zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und dem „in-trial“-Beobachtungszeitraum. Gemäß Studienprotokoll sollten fehlende post-Baseline-Werte multipel imputiert werden. Zu Woche 52 gab es keine fehlenden Werte, so dass keine multiple Imputation durchgeführt wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REAL 4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Bei der Studie REAL 3 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt. Trotz des offenen Studiendesigns sollte die Messung der Körperhöhe von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von einer verblindeten Endpunkterhebung auszugehen. Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige verzerrenden Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ in der Studie REAL 3 wird als **niedrig** bewertet.

REAL 4

Bei der Studie REAL 4 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt. Trotz des offenen Studiendesigns sollte die Messung der Körperhöhe von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von einer verblindeten Endpunkterhebung auszugehen. Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells auf Grundlage der FAS-Population und dem „in-trial“-Beobachtungszeitraum. In die Auswertung sind alle randomisierten Patienten eingegangen, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es konnten keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige verzerrenden Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ in der Studie REAL 4 wird als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ sind in Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körperhöhen-SDS (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-3,84 (2,0)	14 (100)	-2,94 (1,6)	0,88 (0,1)	0,17 [-0,05; 0,39]	0,50 [-0,25; 1,26]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,39 (1,1)	14 (100)	-2,73 (0,9)	0,71 (0,1)	0,1250	
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-3,84 (2,0)	14 (100)	-2,39 (1,2)	1,42 (0,1)	0,35 [0,05; 0,65]	0,65 [-0,11; 1,41]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,39 (1,1)	14 (100)	-2,41 (0,8)	1,07 (0,1)	0,0216	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-3,84 (2,0)	14 (100)	-1,65 (1,0)	2,17 (0,1)	0,39 [-0,03; 0,81]	0,46 [-0,34; 1,26]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,39 (1,1)	11 (78,6)	-1,80 (1,0)	1,78 (0,1)	0,0655	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-3,84 (2,0)	14 (100)	-1,16 (0,8)	2,66 (0,1)	0,49 [0,13; 0,86]	0,46 [-0,34; 1,26]
156 Wochen	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,39 (1,1)	11 (78,6)	-1,42 (1,2)	2,17 (0,1)	0,0088	
	Somapacitan (N = 132)	132 (100)	-2,99 (1,0)	132 (100)	-1,78 (0,9)	1,25 (0,0)	-0,05 [-0,18; 0,08]	-0,28 [-0,57; 0,02]
REAL 4	Norditropin® (N = 68)	68 (100)	-3,47 (1,5)	68 (100)	-2,09 (1,1)	1,30 (0,1)	0,4247	
	Somapacitan (N = 132)	132 (100)	-2,99 (1,0)	132 (100)	-1,78 (0,9)	1,25 (0,0)	-0,05 [-0,18; 0,08]	-0,28 [-0,57; 0,02]
52 Wochen	Norditropin® (N = 68)	68 (100)	-3,47 (1,5)	68 (100)	-2,09 (1,1)	1,30 (0,1)	0,4247	

Veränderung des Körperhöhen-SDS (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (engl.: <i>standard error of mean</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden. P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau; REAL 3: Die Veränderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt wurde mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. REAL 4: Die Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 wurde mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltete. <i>A priori</i>-Analyse								

REAL 3

In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich im Studienverlauf eine Zunahme des Körperhöhen-SDS gegenüber Baseline (Tabelle 4-24). Zu Woche 52 (MWD [95 %-KI]: 0,35 [0,05; 0,65]; $p = 0,0216$) und dem letzten untersuchten Analysezeitpunkt Woche 156 (MWD [95 %-KI]: 0,49 [0,13; 0,86]; $p = 0,0088$) erzielten Patienten der Somapacitan-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Zunahme des Körperhöhen-SDS gegenüber Baseline als Patienten der Norditropin®-Gruppe. Das zur standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g korrespondierende Konfidenzintervall lag bei beiden Analysezeitpunkten nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis +0,2.

REAL 4

Zu Woche 52 zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare Zunahme im Körperhöhen-SDS gegenüber Baseline (Tabelle 4-24). Der Behandlungsunterschied bis Woche 52 war nicht statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -0,05 [-0,18; 0,08]; $p = 0,4247$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.1.1 Meta-Analyse

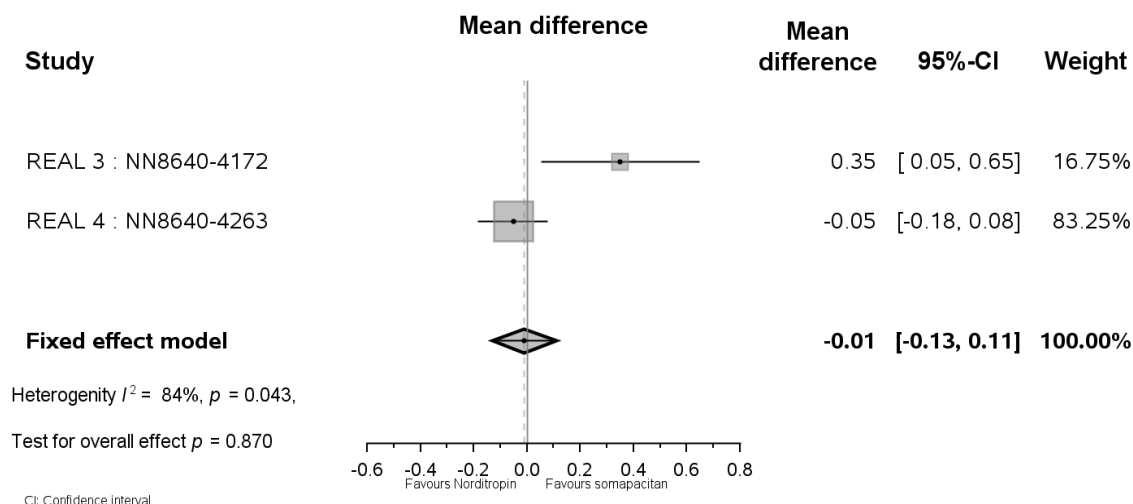
Abbildung 4-4: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus der Meta-Analyse

Veränderung des Körperhöhen-SDS (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan (N = 146)	146 (100)	-3,07 (1,2)	146 (100)	-1,84 (1,0)	1,25 (0,0)	-0,01 [-0,13; 0,11] 0,8708	-0,12 [-0,39; 0,15]
	Norditropin® (N = 82)	82 (100)	-3,46 (1,4)	82 (100)	-2,15 (1,1)	1,25 (0,0)		

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: *standard deviation*); SE: Standardfehler (engl.: *standard error of mean*); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall;
 Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.
 P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;
 Die Veränderung des Körperhöhen-SDS von Baseline bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt wurde mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Studienzugehörigkeit, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Körperhöhen-SDS als Kovariate beinhaltet. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt.
 Post hoc-Analyse

In der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 (Abbildung 4-4; Tabelle 4-25) zeigte sich, dass die Behandlungseffekte in beiden Einzelstudien nicht gleichgerichtet sind (Abbildung 4-4). Die Heterogenität der Ergebnisse der beiden Studien ist statistisch signifikant ($I^2 = 84\%$; $p = 0,043$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden daher zwar dargestellt, für die

Gesamtaussage zum Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ werden jedoch die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet (Tabelle 4-24).

Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse der Analysen zeigen in beiden REAL-Studien eine Zunahme des Körperhöhen-SDS unter einer Wachstumshormon-Ersatztherapie in beiden Behandlungsgruppen. In der Studie REAL 3 zeigte sich dabei eine zeitweise statistisch signifikante Verbesserung (Tabelle 4-24) unter einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®. Ein Vorteil von Somapacitan gegenüber Norditropin® hinsichtlich der Änderung des Körperhöhen-SDS ließ sich in der größeren Studie REAL 4 jedoch nicht bestätigen. Dort zeigte sich ein vergleichbares Längenwachstum und es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-24). Aufgrund dieser Unterschiede wird davon ausgegangen, dass die Wirkung der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan auf das Längenwachstum bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut ist wie die der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Wachstumsgeschwindigkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde mittels zweier Operationalisierungen untersucht: 1. <u>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</u>: entspricht der Rate der Veränderung der Körperhöhe des Patienten über die Zeit, normiert auf einen Zeitraum von einem Jahr. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in der Studie REAL 3 wurde berechnet als der Quotient aus der Differenz der Körperhöhe (in cm) und dem Zeitintervall (in Jahren) zwischen den jeweiligen Visiten in der Haupt- und Extensionsphase (zu Woche 26 bis 52): $\text{Wachstumsgeschwindigkeit} = (\text{Körperhöhe bei Visite} - \text{Körperhöhe zur Baseline}) / (\text{Zeit von Baseline bis zur Visite in Jahren})$ Im ersten Jahr der Sicherheitsextensionsphase (zu Woche 52 bis 104): $\text{Wachstumsgeschwindigkeit} = (\text{Körperhöhe bei Visite} - \text{Körperhöhe zu Woche 52}) / (\text{Zeit von Woche 52 bis zur Visite in Jahren})$

Studie	Operationalisierung
	Im zweiten Jahr der Sicherheitsextensionsphase (zu Woche 104 bis 156) $\text{Wachstumsgeschwindigkeit} = (\text{Körperhöhe bei Visite} - \text{Körperhöhe zu Woche 104}) / (\text{Zeit von Woche 104 bis zur Visite in Jahren})$ Um die Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline zu ermitteln, wurde auf eine frühere Messung der Körperhöhe vor Studieneinschluss, die zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening liegen musste, zurückgegriffen und die Differenz sowie das Zeitintervall zur Erhebung der Körperhöhe bei der Baseline-Visite berechnet. Der Ablauf der Körperhöhen-Messung in der Studie REAL 3 wurde unter dem Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ im Detail beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). 2. <u>Wachstumsgeschwindigkeits-SDS</u>: entspricht einer nach Alter und Geschlecht standardisierten Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit. Zur Ableitung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurden Prader-Standards als Referenzdaten verwendet [31]. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde die Körperhöhe bei den Visiten zum Screening, am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143 und 156 gemessen. Zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline wurde auf eine Messung der Körperhöhe aus einem Zeitraum zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening zurückgegriffen. Zur Berechnung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline wurde zudem auf die berichtete Körperhöhe aus einer Messung im Zeitraum zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening und auf die zu Baseline erhobene Körperhöhe zurückgegriffen. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 wurde als primärer Endpunkt der Studie die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 26 Wochen definiert. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 52 Wochen stellt einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt dar. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zu späteren Untersuchungszeitpunkten wurde deskriptiv ausgewertet. Die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 26 wurde gemäß Studienprotokoll der REAL 3 zur Unterstützung des primären Zielkriteriums, die Änderung von Baseline bis Woche 52 zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit verwendet. Die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline zu späteren Untersuchungszeitpunkten wurde deskriptiv ausgewertet. Für die vorliegende Bewertung wurde 1. die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) zu Woche 26, 52, 104 und 156 mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate beinhaltete sowie 2. die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Aus dem MMRM wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) zu Woche 26, 52, 104 und 156 bzw. einer Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur

Studie	Operationalisierung
	Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des „in-trial“-Beobachtungszeitraums. Es wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde mittels zweier Operationalisierungen untersucht: 1. <u>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</u>: entspricht der Rate der Veränderung der Körperhöhe (in cm) des Patienten über die Zeit, normiert auf einen Zeitraum von einem Jahr. Die Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) in den ersten 52 Wochen in der Studie REAL 4 wurde aus den Messungen der Körperhöhe zur Baseline und Woche 52 (Landmark-Visite) folgendermaßen abgeleitet: $\text{Wachstumsgeschwindigkeit} = (\text{Körperhöhe bei Visite zu Woche 52} - \text{Körperhöhe zur Baseline}) / (\text{Zeit von Baseline bis zur Visite zu Woche 52 in Jahren})$ Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei den Zwischenvisiten zu Woche 13, 26 und 39 wurde analog zum oben beschriebenen Vorgehen als der Quotient aus der Differenz der Körperhöhe (in cm) und dem Zeitintervall (in Jahren) zwischen der jeweiligen Visite und Baseline berechnet. Um die Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline zu ermitteln, wurde auf eine frühere Messung der Körperhöhe vor Studieneinschluss, die zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening liegen musste, zurückgegriffen und die Differenz sowie das Zeitintervall zur Erhebung der Körperhöhe bei der Baseline-Visite (Randomisierung) berechnet. Der Ablauf der Körperhöhen-Messung in der Studie REAL 4 wurde unter dem Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ im Detail beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). 2. <u>Wachstumsgeschwindigkeits-SDS</u>: entspricht einer nach Alter und Geschlecht standardisierten Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit. Zur Ableitung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurden Prader-Standards als Referenzdaten verwendet [31]. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde die Körperhöhe bei den Visiten zum Screening, am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 13, 26, 39 und 52 gemessen. Die Erhebung der Körperhöhe wurde in der einarmigen Extensionsphase fortgeführt und sollte zu Woche 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, 156, 169, 182, 195 und 208 stattfinden. Im Extensionszeitraum bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept sollte eine Erhebung der Körperhöhe zu den Visiten zu Woche 221, 234, 247, 260, 273, 286, 299 und 312 stattfinden. Zur Berechnung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline wurde zudem auf die berichtete Körperhöhe aus einer Messung im Zeitraum zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening und auf die zu Baseline erhobene Körperhöhe zurückgegriffen. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 4 wurde Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) innerhalb der ersten 52 Wochen als primärer Endpunkt definiert. Dabei sollte die Nicht-Unterlegenheit von Somapacitan gegenüber Norditropin® im Erreichen des Längenwachstums gezeigt werden. Diese galt als bestätigt, wenn das 95 %-Konfidenzintervall des Behandlungsunterschieds hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit vollständig oberhalb der Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -1,8 cm/Jahr lag oder die Nullhypothese, dass der mittlere Behandlungsunterschied weniger als -1,8 cm/Jahr beträgt, mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 2,5 % verworfen werden kann. Bei bestätigter Nicht-Unterlegenheit sollte auf

Studie	Operationalisierung
	Überlegenheit von Somapacitan getestet werden, die als bestätigt galt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb von 0 cm/Jahr lag. Aufgrund unterschiedlicher Rückmeldungen der Zulassungsbehörden wurden unterschiedliche Bewertungsstrategien für den primären Endpunkt (sogenannte „Primary Estimands“) für die EMA und die FDA entwickelt: • Der Primary Estimand für die FDA und PMDA gemäß der sog. <i>Treatment policy strategy</i> bewertete den Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten, unabhängig von deren Therapieadhärenz oder dem Beginn einer unterstützenden Therapie, definiert als Therapie mit jeglichem Wachstumshormon-Präparat, außer der Studienmedikation, oder eine Behandlung mit IGF-1. Dieser Estimand sollte Behandlungsunterschiede aufzeigen, die auch in der klinischen Praxis erwartet werden können, vorausgesetzt dass die Therapieadhärenz und Nutzung der unterstützenden Therapie in der Studie die klinische Praxis widerspiegeln. Die primäre Analyse unter diesem Estimand basiert auf FAS, wobei fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt und der Behandlungsunterschied mit einem ANCOVA-Modell ermittelt werden sollten. • Der Primary Estimand für die EMA gemäß der sog. hypothetischen Strategie bewertete den Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® unter der Annahme, dass keine unterstützenden Therapien bis Woche 52 zur Verfügung stünden bzw. nicht begonnen werden durften. Dieser Estimand versucht mögliche Confounding-Effekte unterstützender Therapien (z. B. anderer Wachstumshormon-Präparate) auf das Längenwachstum zu minimieren, die zu einer Abschwächung oder gar Überschätzung des Behandlungseffektes führen könnten und zielt darauf ab, Behandlungsunterschiede, die der initialen Randomisierung zuzuschreiben sind, sichtbar zu machen. Die primäre Analyse unter diesem Estimand basiert auf FAS, jedoch werden Daten, die nach Abbruch der randomisierten Behandlung erhoben wurden, in die Analyse nicht einbezogen. Der Behandlungsunterschied wurde mit einem MMRM unter der Annahme eines zufälligen Fehlens der Daten (<i>missing-at-random</i>, MAR) für beide Behandlungsarme ermittelt. Die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 52 wurde gemäß Studienprotokoll der REAL 4 als sekundärer Endpunkt zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit verwendet. Für die vorliegende Bewertung wurde 1. die Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert der Körperhöhe als Kovariate beinhaltete sowie 2. die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 52 mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS als Kovariate beinhaltete. Aus dem jeweiligen Modell wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) zu Woche 52 bzw. hinsichtlich einer Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 52 zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt. Es wurde ein zweiseitiger Test auf Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® zum Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und dem „in-trial“-Beobachtungszeitraum. Gemäß Studienprotokoll sollten fehlende post-Baseline-Werte multipel imputiert werden. Zu Woche 52 gab es keine fehlenden Werte, so dass keine multiple Imputation durchgeführt wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REAL 4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Bei der Studie REAL 3 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt. Trotz des offenen Studiendesigns sollte die Messung der Körperhöhe, die der Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit zugrunde liegt, von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von einer verblindeten Endpunkterhebung auszugehen. Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten, was einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips entspricht. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige verzerrenden Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ in der Studie REAL 3 wird als **niedrig** bewertet.

REAL 4

Bei der Studie REAL 4 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt. Trotz des offenen Studiendesigns sollte die Messung der Körperhöhe, die der Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit zugrunde liegt, von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von einer verblindeten Endpunkterhebung auszugehen. Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells auf Grundlage der FAS-Population und dem „in-trial“-Beobachtungszeitraum. In die Auswertung sind alle randomisierten Patienten eingegangen, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige verzerrenden Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ in der Studie REAL 4 wird als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ sind in Tabelle 4-28 (als jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr) und in Tabelle 4-29 (standardisiert nach Alter und Geschlecht als Wachstumsgeschwindigkeits-SDS) dargestellt.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (als jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) (FAS, in-trial)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	12,88 (3,5)	13,08 (0,7)	1,67 [-0,22; 3,56] 0,0826	0,44 [-0,31; 1,19]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	14 (100)	11,35 (3,3)	11,41 (0,7)		
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	11,49 (2,6)	11,65 (0,5)	1,80 [0,50; 3,09] 0,0077	0,69 [-0,08; 1,45]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	14 (100)	9,76 (2,3)	9,86 (0,5)		

Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	9,20 (1,7)	9,32 (0,4)	0,42 [-0,89; 1,72] 0,5242	0,09 [-0,70; 0,88]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	9,02 (2,3)	8,90 (0,5)		
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	8,36 (1,7)	8,46 (0,4)	0,84 [-0,45; 2,13] 0,1950	0,40 [-0,40; 1,20]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	7,61 (2,0)	7,61 (0,5)		
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan (N = 132)	-	-	132 (100)	11,17 (2,5)	11,24 (0,2)	-0,48 [-1,13; 0,18] 0,1520	-0,25 [-0,55; 0,04]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	68 (100)	11,84 (2,9)	11,71 (0,3)		

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: *standard deviation*); SE: Standardfehler (engl.: *standard error of mean*); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall;

Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Behandlungsunterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;

Die Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zum jeweiligen Analysezeitpunkt der Studie REAL 3 wurde mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt.

Die Wachstumsgeschwindigkeit nach 52 Wochen in der Studie REAL 4 wurde mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate beinhaltete.

A priori-Analyse

REAL 3

Wie bei therapienaiven Patienten nach initialer Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zu erwarten war, zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen initial eine sehr hohe Wachstumsgeschwindigkeit, die sich zu späteren Analysezeitpunkten langsam verringerte (Tabelle 4-28). Zu den frühen Analysezeitpunkten bis Woche 52 konnte unter Behandlung mit Somapacitan eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt werden als bei Patienten der Norditropin®-Gruppe. Der Vorteil für Somapacitan erreichte zu Woche 52 (MWD [95 %-KI]: 1,80 [0,50; 3,09]; $p = 0,0077$) eine statistische Signifikanz. Das zur standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g korrespondierende Konfidenzintervall ([95 %-KI]: [-0,08; 1,45]) lag dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis +0,2. Im weiteren Studienverlauf näherte sich die Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Behandlungsgruppen wieder an, so dass kein statistisch signifikanter, jedoch ein numerischer Behandlungsunterschied zu Woche 156 (MWD [95 %-KI]: 0,84 [-0,45; 2,13]; $p = 0,1950$) weiterhin bestand.

REAL 4

Zum Analysezeitpunkt Woche 52 zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare Wachstumsgeschwindigkeit (Tabelle 4-28). Der Behandlungsunterschied nach 52 Wochen war nicht statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -0,48 [-1,13; 0,18]; $p = 0,1520$).

Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (standardisiert nach Alter und Geschlecht als Wachstumsgeschwindigkeits-SDS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-2,85 (1,8)	14 (100)	7,17 (4,8)	9,85 (0,9)	1,61 [-0,97; 4,19]	0,20 [-0,54; 0,94]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,14 (2,1)	14 (100)	5,89 (4,1)	8,23 (0,9)	0,2147	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-2,85 (1,8)	14 (100)	5,75 (2,7)	8,38 (0,6)	1,64 [-0,02; 3,31]	0,31 [-0,43; 1,06]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,14 (2,1)	14 (100)	4,28 (2,4)	6,73 (0,6)	0,0531	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-2,85 (1,8)	14 (100)	3,55 (2,1)	6,17 (0,5)	0,44 [-1,09; 1,97]	-0,06 [-0,85; 0,73]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,14 (2,1)	11 (78,6)	3,37 (2,2)	5,74 (0,6)	0,5673	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	-2,85 (1,8)	14 (100)	2,43 (1,7)	4,98 (0,4)	0,56 [-0,77; 1,88]	0,01 [-0,78; 0,80]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	-3,14 (2,1)	11 (78,6)	2,05 (2,4)	4,42 (0,5)	0,4023	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan (N = 132)	132 (100)	-2,35 (1,5)	132 (100)	5,61 (2,9)	8,05 (0,3)	-0,78 [-1,63; 0,08]	-0,27 [-0,56; 0,03]
	Norditropin® (N = 68)	68 (100)	-2,52 (1,6)	68 (100)	6,45 (3,5)	8,82 (0,4)	0,0743	

Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Datenschnitt								
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (engl.: <i>standard error of mean</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden. P-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau; Die Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt der Studie REAL 3 wurde mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS als Kovariate beinhaltet. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis Woche 52 in der Studie REAL 4 wurde mit einem ANCOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS als Kovariate beinhaltet. <i>A priori</i>-Analyse								

REAL 3

Die Ergebnisse zur nach Alter und Geschlecht adjustierten Wachstumsgeschwindigkeit in Form des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (Tabelle 4-29) spiegeln die in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit beobachteten Änderungen (Tabelle 4-28) wider. Nach initialer Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine starke Zunahme des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS gegenüber Baseline, die sich zu späteren Analysezeitpunkten langsam verringerte. Zu Woche 52 (MWD [95 %-KI]: 1,64 [-0,02; 3,31]; $p = 0,0531$) konnte unter Behandlung mit Somapacitan eine numerisch höhere Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS gegenüber Baseline festgestellt werden als bei Patienten der Norditropin®-Gruppe. Der Behandlungsunterschied erreichte jedoch zu keinem der untersuchten Zeitpunkte eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-29).

REAL 4

Die Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline bis zum Analysezeitpunkt Woche 52 fiel in der Norditropin®-Gruppe geringfügig höher aus (Tabelle 4-29). Der Behandlungsunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -0,78 [-1,63; 0,08]; $p = 0,0743$).

Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse der Analysen zur Wachstumsgeschwindigkeit zeigen in beiden Studien eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit sowie eine deutliche positive Veränderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS gegenüber Baseline, insbesondere bei initialer Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie (Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29). In der Studie REAL 3 zeigte sich nach 52 Wochen (MWD [95 %-KI]: 1,80 [0,50; 3,09]; $p = 0,0077$) eine

statistisch signifikante Verbesserung in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit unter einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®. Ein Vorteil von Somapacitan gegenüber Norditropin® hinsichtlich der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit ließ sich in der Studie REAL 4 jedoch nicht bestätigen. Dort wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Hinsichtlich der Änderung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS lagen lediglich numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit als einen wichtigen klinischen Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Wachstumshormon-Ersatztherapie sind konsistent mit den im Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ (Tabelle 4-24) beobachteten Behandlungseffekten und bestätigen die Annahme, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan und die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Längenwachstum bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels vergleichbar sind.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für ergänzend dargestellten Endpunkte wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 GHD-CIM ObsRO – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-CIM ObsRO“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Beim Fragebogen GHD-CIM ObsRO handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der wesentlichen Aspekte der Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet <i>Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer</i> (TRIM-CGHD-O). Der Fragebogen wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren direkten Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. Der Bezugszeitraum ist jeweils eine Woche. Die abschließend validierte Version des GHD-CIM ObsRO enthält insgesamt 11 Items in den drei Domänen [33]: Körperliche Funktion (engl.: <i>physical functioning</i>), 4 Items: Bezogen auf die letzte Woche 1. Wie leistungsfähig war Ihr Kind beim Sport oder bei anderen körperlichen Aktivitäten? 2. Wie müde war Ihr Kind während des Tages? 3. Wie viel Energie hatte Ihr Kind? 4. Wie aktiv war Ihr Kind? Soziales Wohlbefinden (engl.: <i>social well-being</i>), 3 Items: Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind aufgrund seiner Größe 5. Von anderen jünger eingeschätzt wurde als es ist? 6. Gehänselt wurde? 7. Von Kindern anders behandelt wurde als andere Kinder? Emotionales Wohlbefinden (engl.: <i>emotional well-being</i>), 4 Items: Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind aufgrund seiner Größe 8. Verlegen war? 9. Nervös oder ängstlich war? 10. Sich wegen seines Wachstums Sorgen gemacht hat? 11. Aufgebracht war? Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht/Keine(n) bis Immer/Extrem/Extrem viel reichen. Außerdem ist „Weiß nicht“ als eine sechste Antwortmöglichkeit vorgesehen, wenn die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts gesehen haben oder ihnen nichts gesagt wurde, was sie zur Beantwortung einer Frage wissen müssten. Grundsätzlich sollten die Fragen nicht aufgrund dessen, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantwortet werden. Die Auswertung des GHD-CIM ObsRO erfolgt durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items für jede Domäne und Umrechnung auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten [33]. Höhere Werte stellen dabei eine größere Krankheitslast dar. Drei von vier Items der Domäne „Körperliche Funktion“ sind positiv formuliert und werden umgekehrt gewertet. Der Gesamtscore errechnet sich als der Mittelwert der drei Domänenscores. Fehlende Items sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt. „Weiß nicht“-Antworten werden in der Auswertung als fehlend berücksichtigt. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl der für die Bewertung einer Domäne erforderlichen Items nicht unterschritten

Studie	Operationalisierung
	wird, dann wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die tatsächlich in die Bewertung der Domäne einfließen, angepasst. Kann ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden, dann wird auch kein Gesamtscore berechnet. Der Fragebogen GHD-CIM ObsRO wurde in einer sprachlich validierten Version in allen für diese Studie relevanten Sprachen bereitgestellt und von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durfte nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, konnten sich von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte nicht zu beeinflussen. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-CIM ObsRO bei den Visiten am Tag der Randomisierung (Baseline), zu den Wochen 26, 52, 104 und 156 gemessen. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 sind als sekundäre Endpunkte die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 bzw. Woche 52 zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit definiert. Die Änderung von Baseline zu späteren Untersuchungszeitpunkten wurde <i>post hoc</i> analysiert. <u>Hauptanalyse</u> Für die vorliegende Bewertung wurde der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26, 52, 104 und 156 analysiert. Die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 wurde mit einem ANOVA-Modell ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltete. Die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52, 104 und 156 wurde mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des „in-trial“-Beobachtungszeitraums. Es wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt. Zusätzlich zur Beschreibung der Gruppenmittelwertsunterschiede wurden für die vorliegende Bewertung Responderanalysen unter Verwendung des 15 %-Responsekriteriums <i>post hoc</i> durchgeführt, d.h. der Behandlungseffekt wurde hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite untersucht. Es wurden Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den jeweils dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen auf Basis einer Vierfeldertafel abgeleitet. Ein nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert wurde aus dem auf der Vierfeldertafel durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) berechnet. Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des „in-trial“-Beobachtungszeitraums. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Inhalte und die Bewertung des GHD-CIM ObsRO-Fragebogens sind im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 (siehe oben) im Detail beschrieben. Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes, bevorzugt durch die gleiche Person, im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte nur in Ländern, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens bis zur ersten Visite des ersten Patienten vorlag. Patienten aus Lettland, Polen, Serbien und Spanien nahmen daher an der Erhebung des Fragebogens nicht teil und wurden für die Auswertung des Endpunkts aus der Analysepopulation ausgeschlossen. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-CIM ObsRO bei den Visiten am Tag der Randomisierung (Baseline) und zu den Wochen 26 und 52 erhoben. <u>Analyse</u> Die im Studienprotokoll prädefinierte Analyse der Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 bzw. 52 umfasst eine Auswertung mit einem MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf Basis des on-treatment-Beobachtungszeitraums. <u>Hauptanalyse</u> Für die vorliegende Bewertung wurde der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 bzw. 52 mit einem MMRM ausgewertet. Das MMRM beinhaltete die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des GHD-CIM ObsRO als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Zusätzlich zur Beschreibung der Gruppenmittelwertsunterschiede wurden für die vorliegende Bewertung Responderanalysen unter Verwendung des 15 %-Responsekriteriums <i>post hoc</i> durchgeführt, d.h. der Behandlungseffekt wurde hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite von Baseline bis Woche 26 bzw. Woche 52 untersucht. Es wurden Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den jeweils dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen auf Basis einer Vierfeldertafel abgeleitet. Ein nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert wurde aus dem auf der Vierfeldertafel durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) berechnet. Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Zur Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte die Auswertung der Gruppenmittelwertsunterschiede sowie der Responderanalysen auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Patienten aus Ländern, die nicht an der Erhebung der PRO-Endpunkte teilnahmen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Da das verwendete MMRM die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Werte berücksichtigt, ist die Auswertung robust

Studie	Operationalisierung
	gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte. Auf eine Imputation fehlender post-Baseline-Werte wurde daher verzichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-CIM ObsRO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	nein	ja	ja	Ja	hoch
REAL 4	niedrig	nein	ja	ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und damit robust gegenüber fehlenden Werten ist. Bei den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

REAL 4

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches robust gegenüber fehlenden Werten ist. Bei den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „GHD-CIM ObsRO“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten des GHD-CIM ObsRO

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen GHD-CIM ObsRO in den Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des GHD-CIM ObsRO bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-CIM ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a			
Studie Erhebungszeitpunkt		Gesamtscore	Domäne "Körperliche Funktion"	Domäne "Soziales Wohlbefinden"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	14 (100,0)	12 (85,7)
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)

GHD-CIM ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a			
Studie Erhebungszeitpunkt		Gesamtscore	Domäne "Körperliche Funktion"	Domäne "Soziales Wohlbefinden"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	12 (85,7)
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	13 (92,9)	14 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	12 (85,7)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
REAL 4 Baseline	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	99 (78,0)	94 (74,0)	92 (72,4)
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	53 (84,1)	53 (84,1)	48 (76,2)
26 Wochen ^b	Somapacitan (N = 127)	103 (81,1)	104 (81,9)	103 (81,1)	92 (72,4)
	Norditropin® (N = 63)	49 (77,8)	50 (79,4)	44 (69,8)	46 (73,0)
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	113 (89,0)	114 (89,8)	112 (88,2)	106 (83,5)
	Norditropin® (N = 63)	55 (87,3)	54 (85,7)	51 (81,0)	55 (87,3)

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Beobachtung; GHD-CIM ObsRO: *Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome*; TRIM-CGHD-O: *Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer*;
Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.
a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl Patienten in der Analysepopulation; Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der Analysepopulation nicht eingeschlossen.
b: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des GHD-CIM ObsRO bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-CIM ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ^{a,b}				
Studie Erhebungs- zeitpunkt	Behandlung ^b	N ^c	Gesamtscore	Domäne "Körperliche Funktion"	Domäne "Soziales Wohlbefinden"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Baseline					
	Norditropin® (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	14 (100,0)	12 (85,7)
	26 Wochen					
	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
	52 Wochen					
	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	12 (85,7)
	104 Wochen					
	Somapacitan (N = 14)	14	13 (92,9)	14 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
	156 Wochen					
	Somapacitan (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	12 (85,7)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	127	98 (77,2)	99 (78,0)	94 (74,0)	92 (72,4)
	Baseline					
	Norditropin® (N = 63)	63	53 (84,1)	53 (84,1)	53 (84,1)	48 (76,2)
	26 Wochen ^c					
	Somapacitan (N = 127)	124	103 (83,1)	104 (83,9)	103 (83,1)	92 (74,2)
	Norditropin® (N = 63)	62	49 (79,0)	50 (80,6)	44 (71,0)	46 (74,2)
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	127	113 (89,0)	114 (89,8)	112 (88,2)	106 (83,5)
	Norditropin® (N = 63)	63	55 (87,3)	54 (85,7)	51 (81,0)	55 (87,3)

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N': Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Beobachtung; GHD-CIM ObsRO: *Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome*; TRIM-CGHD-O: *Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer*;
 Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

GHD-CIM ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ^{a,b}				
Studie Erhebungs- zeitpunkt	Behandlung ^b	N ^c	Gesamtscore	Domäne "Körperliche Funktion"	Domäne "Soziales Wohlbefinden"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. b: Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der Analysepopulation nicht eingeschlossen. c: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.						

Gemäß den Empfehlungen der ISPOR sollten im Rahmen einer Fremdeinschätzung bei Kindern bevorzugt Items eingesetzt werden, die direkt beobachtetes Verhalten bewerten, ohne eine Interpretation oder Schlussfolgerung (sog. „*Observational Measure*“) im Gegensatz zum Versuch einer Interpretation bzw. Ableitung einer Aussage (im Sinne eines sog. „*Proxy Measures*“) [39]. Da der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen nach den Leitlinien der ISPOR entwickelt worden ist, sollten Endpunkterheber (Eltern bzw. Erziehungsberechtigte) gemäß Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens die Fragen nicht aufgrund dessen, was sie glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was sie gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantworten. Sofern die Endpunkterheber nichts Relevantes zur Beantwortung der Frage beobachtet hatten, sollten sie „Weiß nicht“ als Antwort ankreuzen. Bei der Auswertung des Fragebogens wurden „Weiß nicht“-Antworten jedoch als fehlend berücksichtigt. Wurde bei der Auswertung mehr als ein Item in einer Domäne als fehlend berichtet, konnte der jeweilige Domänenscore trotz vollständig erfolgter Erhebung des Fragebogens nicht berechnet werden. In diesem Fall konnte der Gesamtscore (als Mittelwert der drei Domänenscores) ebenfalls nicht berechnet werden. Der GHD-CIM ObsRO folgt damit explizit einer Erhebung des tatsächlich beobachteten Verhaltens (*Observational Measure*) und liefert dadurch eine validere Datengrundlage. Dieses konservative Vorgehen begünstigt jedoch das Auftreten von fehlenden Werten bei einigen Patienten trotz vollständig erfolgter Erhebung.

Nichtsdestotrotz liegen in der Studie REAL 3 zu jedem Erhebungszeitpunkt durchgehend für mindestens 78,6 % der randomisierten Patienten Daten aus allen Domänen sowie dem Gesamtscore für die Analyse vor (Tabelle 4-32). Unter Berücksichtigung der Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie verblieben, betragen die Rücklaufquoten sogar mindestens 85,7 % (Tabelle 4-33). Etwaige Schwankungen bei den Rücklaufquoten sind auf die vergleichsweise geringe Gesamtanzahl der Patienten in der Analysepopulation der Studie REAL 3 zurückzuführen (sodass das Fehlen einzelner Patienten prozentual viel stärker ins Gewicht fällt).

In der Studie REAL 4 nahmen insgesamt 10 randomisierte Patienten (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) an der Erhebung des GHD-CIM ObsRO-Fragebogens

nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Diese Patienten sind in der Analysepopulation nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen führt zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Ursache für das Fehlen der Werte unabhängig von den eigentlich fehlenden Werten ist. Entsprechend dem bisherigen Vorgehen des IQWiG in einem vergleichbaren Fall wird der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten auf Patienten aus den Ländern bezogen, für die eine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache vorliegt (Tabelle 4-32; Tabelle 4-33) [82].

Auf Grundlage dieser Auswertungspopulation unterschreitet die Rücklaufquote lediglich zum Erhebungszeitpunkt nach 26 Wochen in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ knapp die Grenze von 70 % (Tabelle 4-32). Dieser frühe Analysezeitpunkt ist für die Gesamtaussage des Endpunkts zum Ausmaß des Zusatznutzens von Somapacitan jedoch unerheblich. Auch ist zu berücksichtigen, dass aufgrund von COVID-19-Beschränkungen einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen konnten. Auch dies führt zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Ursache für das Fehlen der Werte unabhängig von den eigentlich fehlenden Werten ist. Bezogen auf die Anzahl der tatsächlich untersuchten Patienten liegen für jeden Analysezeitpunkt für mindestens 70 % der Patienten Ergebnisse zu den Domänenscores und dem Gesamtscore des GHD-CIM vor (Tabelle 4-36).

Damit sind die Ergebnisse zum Endpunkt GHD-CIM ObsRO aus beiden Studien insgesamt ausreichend valide und können für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zudem wurde in der Auswertung in beiden Studien ein MMRM verwendet, welches die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Informationen berücksichtigt, so dass die Ergebnisse der Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte sind.

Auswertungen stetiger Variablen

Die Ergebnisse der stetigen Auswertung der durchschnittlichen Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO in den Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Tabelle 4-34 dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Gesamtscore								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	27,78 (11,7)	14 (100)	21,88 (11,8)	-7,29 (3,1)	-2,08 [-11,13; 6,97] 0,6461	-0,10 [-0,86; 0,65]
	26 Wochen	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	30,02 (16,7)	13 (92,9)	25,37 (14,2)		
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	27,78 (11,7)	14 (100)	15,10 (7,3)	-13,85 (3,3)	-7,43 [-16,90; 2,03] 0,1207	-0,56 [-1,33; 0,21]
		Norditropin® (N = 14)	14 (100)	30,02 (16,7)	13 (92,9)	26,56 (20,7)		
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	27,78 (11,7)	13 (92,9)	16,03 (10,0)	-12,95 (2,4)	-0,57 [-7,62; 6,49] 0,8721	-0,11 [-0,91; 0,69]
		Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	30,02 (16,7)	11 (78,6)	15,97 (8,6)		
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	27,78 (11,7)	13 (92,9)	18,22 (7,4)	-12,04 (2,5)	-3,97 [-11,46; 3,51] 0,2893	-0,46 [-1,28; 0,35]
		Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	30,02 (16,7)	11 (78,6)	20,20 (13,6)		
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	30,64 (14,1)	103 (81,1)	27,60 (15,3)	-3,67 (1,4)	4,08 [-0,62; 8,79] 0,0884	0,40 [0,03; 0,77]
	26 Wochen	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	34,22 (15,9)	49 (77,8)	26,28 (13,4)		
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	30,64 (14,1)	113 (89,0)	22,72 (12,3)	-9,65 (1,1)	-0,25 [-3,86; 3,36] 0,8914	0,15 [-0,20; 0,50]
		Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	34,22 (15,9)	55 (87,3)	23,37 (11,2)		

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
Domäne "Körperliche Funktion"								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	32,59 (19,1)	14 (100)	20,98 (10,3)	-10,42 (3,5)	-13,50 [-23,77; -3,24]	-0,86 [-1,65; - 0,08]
26 Wochen	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	28,85 (17,8)	13 (92,9)	33,17 (14,5)	3,09 (3,7)	0,0110	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	32,59 (19,1)	14 (100)	25,89 (12,7)	-5,54 (2,9)	-2,74 [-11,29; 5,81]	-0,30 [-1,06; 0,46]
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	28,85 (17,8)	14 (100)	30,80 (18,7)	-2,80 (3,1)	0,5220	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	32,59 (19,1)	14 (100)	24,11 (12,7)	-7,11 (3,4)	-4,44 [-14,99; 6,11]	-0,58 [-1,38; 0,23]
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	28,85 (17,8)	11 (78,6)	26,70 (18,6)	-2,67 (3,9)	0,4008	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	32,59 (19,1)	13 (92,9)	25,48 (16,0)	-7,73 (4,2)	-7,96 [-20,57; 4,65]	-0,97 [-1,82; - 0,12]
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	28,85 (17,8)	11 (78,6)	29,55 (17,9)	0,23 (4,6)	0,2100	
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	34,30 (15,0)	104 (81,9)	30,19 (13,5)	-3,86 (1,3)	-1,25 [-5,70; 3,20]	-0,04 [-0,40; 0,32]
26 Wochen	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	34,75 (15,7)	50 (79,4)	31,58 (13,2)	-2,61 (1,8)	0,5795	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	34,30 (15,0)	114 (89,8)	30,57 (12,3)	-4,40 (1,2)	0,18 [-3,93; 4,30]	0,07 [-0,28; 0,43]
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	34,75 (15,7)	54 (85,7)	30,17 (14,8)	-4,58 (1,7)	0,9307	

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Domäne "Soziales Wohlbefinden"								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	34,23 (21,7)	14 (100)	23,21 (16,4)	-12,67 (4,9)	-2,90 [-17,24; 11,44]	-0,07 [-0,82; 0,69]
26 Wochen	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	37,80 (19,0)	13 (92,9)	28,53 (22,2)	-9,77 (5,1)	0,6858	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	34,23 (21,7)	13 (92,9)	14,10 (12,9)	-20,04 (5,5)	-10,12 [-25,60; 5,37]	-0,36 [-1,12; 0,40]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	37,80 (19,0)	14 (100)	28,27 (30,7)	-9,92 (5,3)	0,1952	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	34,23 (21,7)	13 (92,9)	15,38 (17,3)	-19,40 (4,0)	-0,79 [-12,37; 10,78]	0,20 [-0,60; 1,01]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	37,80 (19,0)	11 (78,6)	15,15 (15,3)	-18,60 (4,2)	0,8907	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	34,23 (21,7)	12 (85,7)	18,06 (13,2)	-17,83 (3,8)	-0,36 [-11,52; 10,81]	0,13 [-0,69; 0,95]
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	37,80 (19,0)	11 (78,6)	11 (78,6)	-17,48 (4,0)	0,9489	
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	37,50 (21,1)	103 (81,1)	34,75 (23,9)	-5,13 (2,2)	5,27 [-2,38; 12,92]	0,37 [-0,01; 0,76]
26 Wochen	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	42,77 (20,7)	44 (69,8)	32,39 (20,9)	-10,40 (3,2)	0,1751	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	37,50 (21,1)	112 (88,2)	25,45 (20,4)	-14,94 (2,2)	-3,52 [-10,73; 3,68]	-0,02 [-0,38; 0,33]
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	42,77 (20,7)	51 (81,0)	28,68 (22,2)	-11,41 (2,9)	0,3346	

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	16,52 (24,6)	13 (92,9)	20,19 (22,7)	-0,64 (5,2)	4,23 [-11,08; 19,53]	0,22 [-0,56; 1,01]
26 Wochen	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	22,05 (27,1)	13 (92,9)	17,31 (23,4)	-4,86 (5,4)	0,5800	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	16,52 (24,6)	13 (92,9)	4,17 (7,9)	-15,45 (4,9)	-9,34 [-23,76; 5,07]	-0,28 [-1,09; 0,53]
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	22,05 (27,1)	12 (85,7)	16,32 (27,3)	-6,11 (5,2)	0,1979	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	16,52 (24,6)	13 (92,9)	8,65 (11,6)	-12,55 (2,7)	0,94 [-7,27; 9,16]	0,04 [-0,76; 0,84]
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	22,05 (27,1)	11 (78,6)	6,06 (11,7)	-13,49 (3,0)	0,8175	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	16,52 (24,6)	13 (92,9)	11,06 (15,1)	-9,57 (3,2)	-1,71 [-11,10; 7,69]	-0,13 [-0,93; 0,68]
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	22,05 (27,1)	11 (78,6)	12,12 (12,2)	-7,87 (3,4)	0,7146	
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	19,18 (18,5)	92 (72,4)	15,51 (18,4)	-4,69 (1,8)	2,44 [-3,97; 8,85]	0,27 [-0,12; 0,67]
26 Wochen	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	22,70 (23,6)	46 (73,0)	13,90 (18,6)	-7,13 (2,7)	0,4516	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	19,18 (18,5)	106 (83,5)	10,34 (13,5)	-10,77 (1,2)	-2,48 [-6,57; 1,62]	0,05 [-0,31; 0,42]
	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	22,70 (23,6)	55 (87,3)	13,22 (12,6)	-8,29 (1,7)	0,2329	

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Datenschnitt								

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: *standard deviation*); SE: Standardfehler (engl.: *standard error of mean*); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CIM ObsRO: *Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome*; TRIM-CGHD-O: *Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer*; ANOVA: *Analysis of Variance*; MMRM: *mixed model for repeated measurements*; FAS: *full analysis set*

Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;

REAL 3: Die Veränderung des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 wurde mit einem ANOVA untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Score des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltet. Die Veränderung des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 wurde mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Score des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltet. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt.

REAL 4: Die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 bzw. Woche 52 wurde mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltet. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt.

Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und wurden in der Analysepopulation nicht eingeschlossen.

A priori-Analyse

REAL 3

Die Einschätzung der Krankheitslast der pädiatrischen Patienten durch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten mittels des GHD-CIM ObsRO-Fragebogens in der Studie REAL 3 erfolgte zur Baseline sowie zu den Visiten in Woche 26, 52, 104 und 156. Ein höherer Score entspricht dabei einer höheren Krankheitslast.

Zu Baseline zeigten sich im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO nur geringfügig Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was auf eine im Durchschnitt vergleichbare Krankheitslast in der Somapacitan- und Norditropin®-Gruppe zu Studienbeginn hindeutet. Im weiteren Studienverlauf sank der Gesamtscore in der Somapacitan-Gruppe innerhalb der ersten 52 Wochen leicht und blieb zu nachfolgenden Analysezeitpunkten auf einem vergleichbaren Niveau bestehen (Abbildung 4-5). In der Norditropin®-Gruppe wurde nach 52 Wochen ein numerischer Unterschied (MWD [95 %-KI]: -7,43 [-16,90; 2,03]; p = 0,1207) im Gesamtscore beobachtet (Tabelle 4-34). Zu späteren Analysezeitpunkten zeigte der Gesamtscore in der

Norditropin®-Gruppe wieder einen ähnlichen Verlauf wie in der Somapacitan-Gruppe. Zu keinem Analysezeitpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-34).

Der Domänenscore „Körperliche Funktion“ war in der Somapacitan-Gruppe zur Baseline geringfügig höher als in der Norditropin®-Gruppe (Abbildung 4-6). Zwar erreichte der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Änderung des Domänenscore „Körperliche Funktion“ von Baseline bis Woche 26 eine statistische Signifikanz (**MWD [95 %-KI]: -13,50 [-23,77; -3,24]; p = 0,0110**) zugunsten von Somapacitan (Tabelle 4-34), allerdings glichen sich die Scores in beiden Behandlungsgruppen im weiteren Verlauf wieder an und es wurden lediglich numerische Unterschiede zum Vorteil von Somapacitan beobachtet.

In der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ zeigte sich im Studienverlauf eine starke Reduktion des Score in beiden Behandlungsgruppen, was auf eine Verringerung der Krankheitslast in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ hindeutet (Abbildung 4-7). Zu Woche 52 war die durchschnittliche Veränderung im Domänenscore gegenüber Baseline zum Vorteil von Somapacitan (MWD [95 %-KI]: -10,12 [-25,60; 5,37]; p = 0,1952), allerdings erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-34). Zu späteren Analysezeitpunkten war der Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ zeigte sich im Studienverlauf eine leichte Reduktion der Krankheitslast in beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 4-8). Zu Woche 52 bestand zeitweise ein numerischer Unterschied zugunsten von Somapacitan (MWD [95 %-KI]: -9,34 [-23,76; 5,07]; p = 0,1979), allerdings ließen sich zu den anderen Analysezeitpunkten keine eindeutigen Behandlungsunterschiede feststellen (Tabelle 4-34).

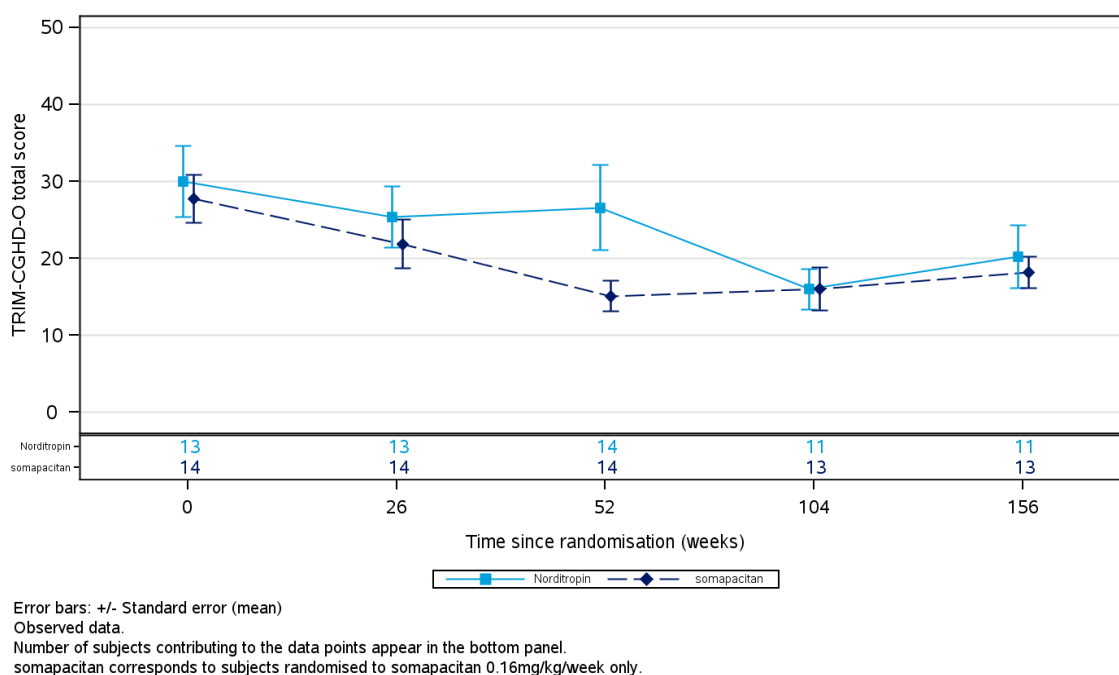


Abbildung 4-5: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

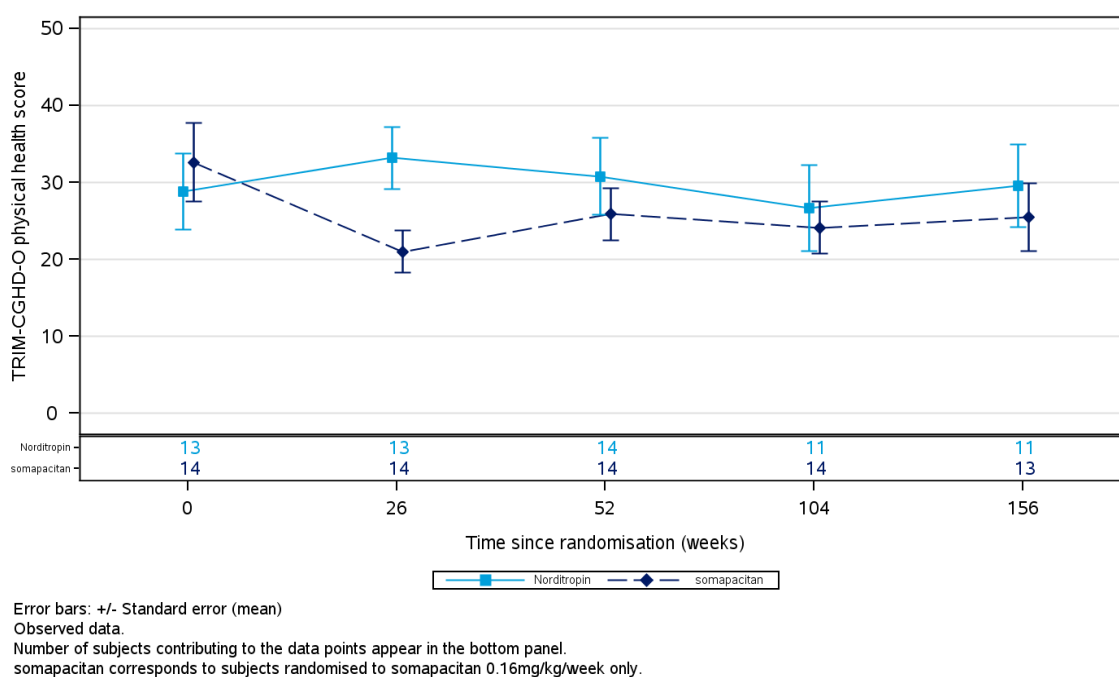


Abbildung 4-6: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

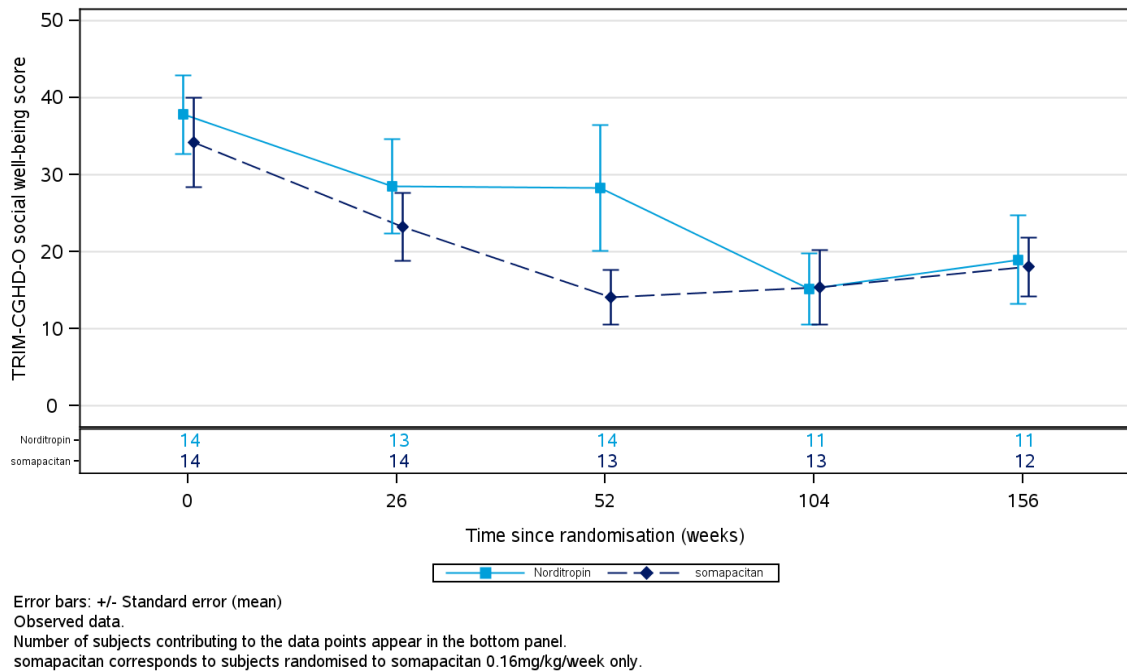


Abbildung 4-7: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

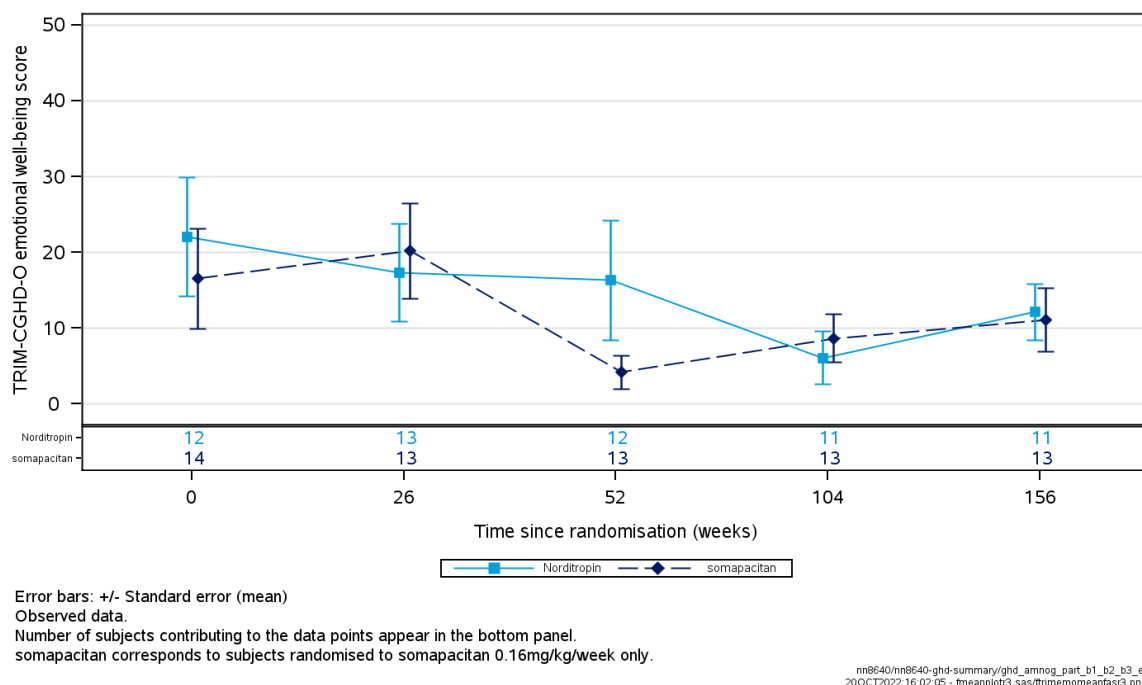


Abbildung 4-8: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

REAL 4

In der Studie REAL 4 wurde der Fragebogen GHD-CIM ObsRO zu Baseline sowie nach 26 und 52 Wochen der Behandlung in allen Ländern erhoben, für die eine validierte Fassung des Fragebogens zur Verfügung stand.

Der Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO zu Baseline war in der Somapacitan-Gruppe nur geringfügig höher, als in der Norditropin®-Gruppe und deutet auf eine vergleichbare durchschnittliche Krankheitslast in beiden Behandlungsgruppen zu Studienbeginn hin (Abbildung 4-9). Im Studienverlauf sank der Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen ähnlich stark und blieb nach 52 Wochen Behandlung auf einem ähnlichen Niveau (MWD [95 %-KI]: -0,25 [-3,86; 3,36]; $p = 0,8914$). Der Unterschied in der Änderung des Gesamtscore gegenüber Baseline zwischen der Somapacitan- und der Norditropin®-Gruppe war nicht signifikant (Tabelle 4-34).

In beiden Behandlungsgruppen war im Studienverlauf nur eine geringfügige Reduktion des Domänenscore „Körperliche Funktion“ festzustellen (Abbildung 4-10). Dabei waren die durchschnittlichen Werte im Studienverlauf zu den einzelnen Analysezeitpunkten sehr ähnlich, so dass die Verlaufskurven nahezu deckungsgleich verlaufen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (Tabelle 4-34).

In der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ war im Studienverlauf eine deutliche Verringerung des Score für beide Behandlungsgruppen feststellbar (Abbildung 4-11). Die Reduktion des Score bis einschließlich Woche 52 fiel unter der Behandlung mit Somapacitan bzw. Norditropin ähnlich stark aus. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreichte keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-34).

In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ zeigte sich im Studienverlauf eine leichte Verringerung des Score in beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 4-12). Es ließen sich keine eindeutigen Behandlungsunterschiede feststellen (Tabelle 4-34).

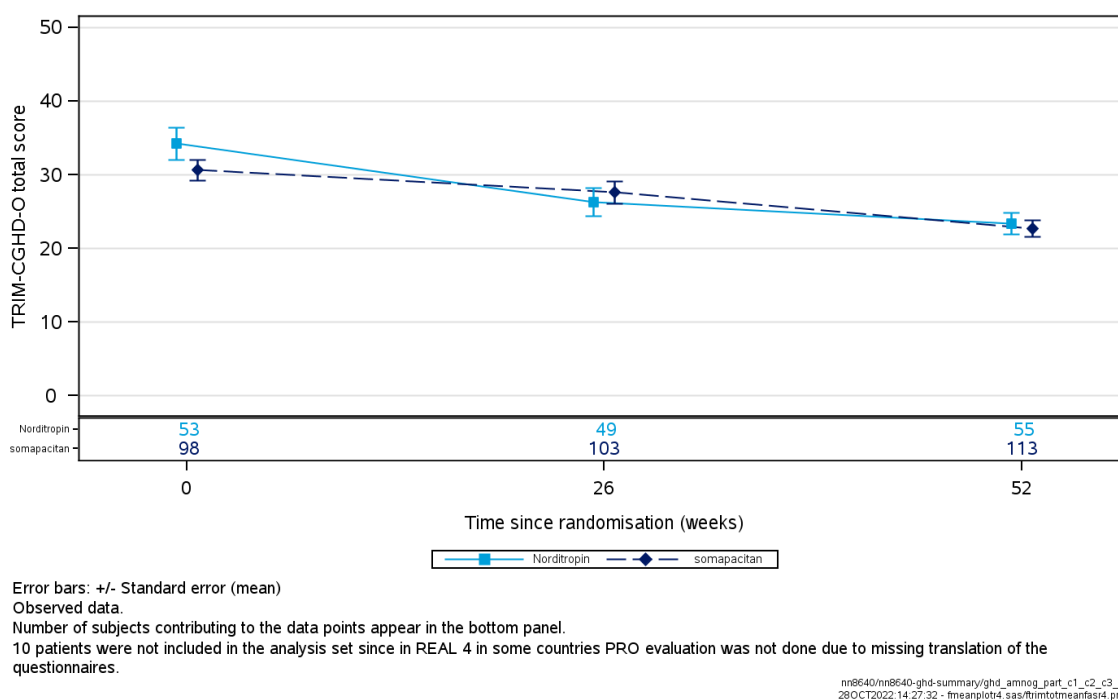


Abbildung 4-9: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

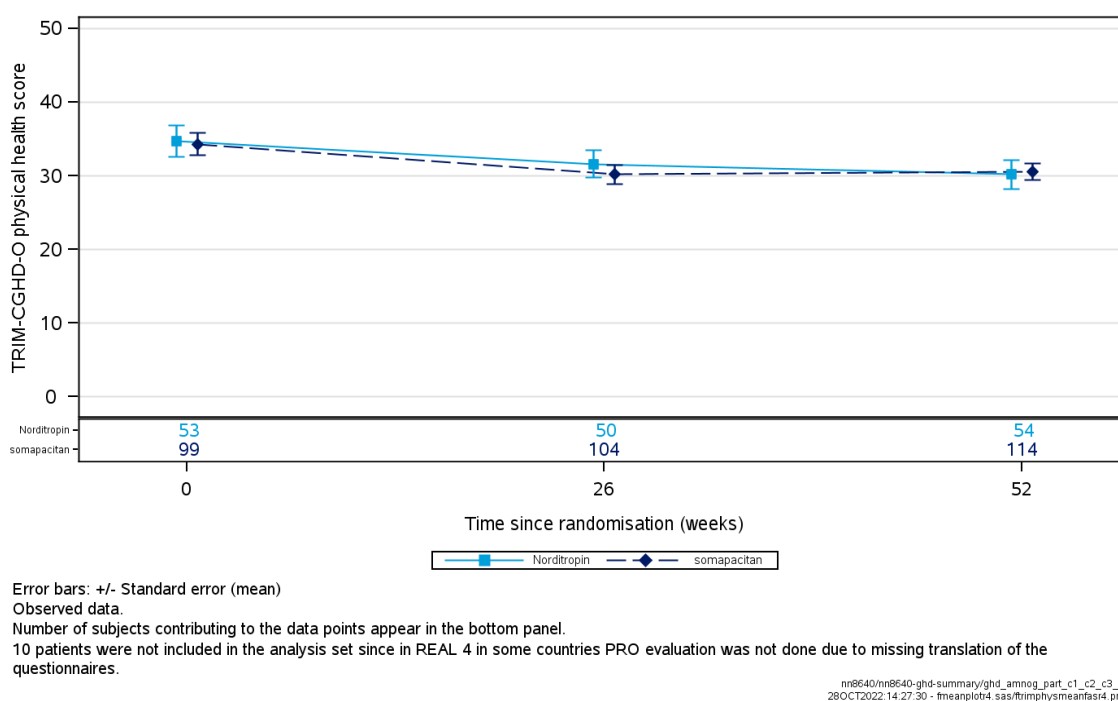


Abbildung 4-10: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

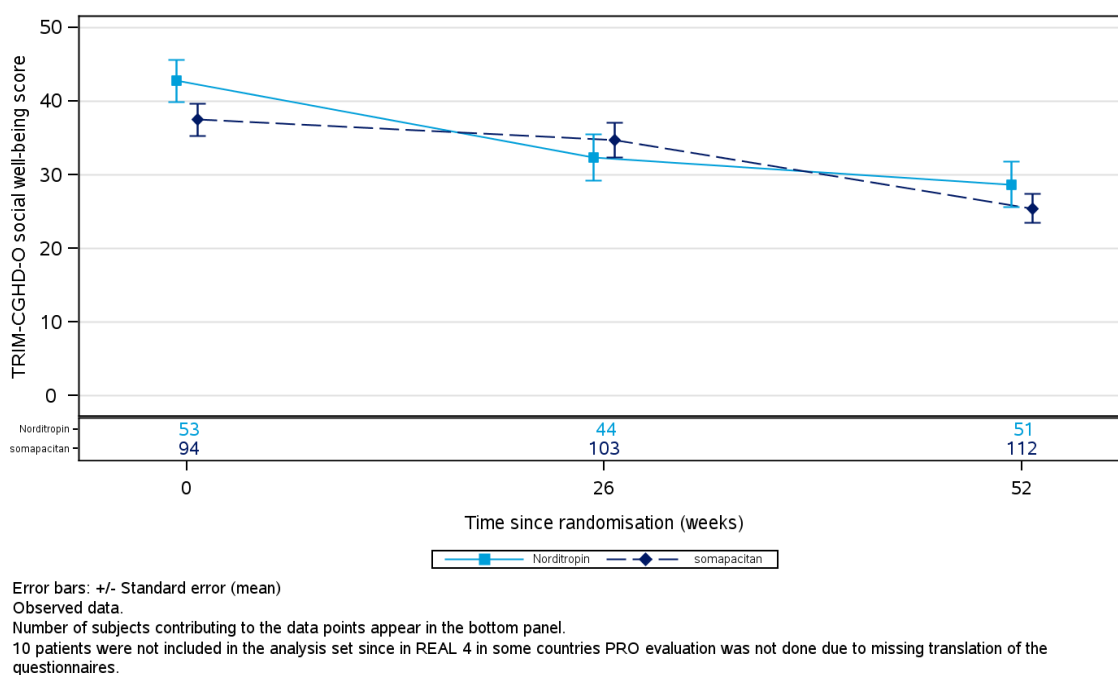


Abbildung 4-11: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

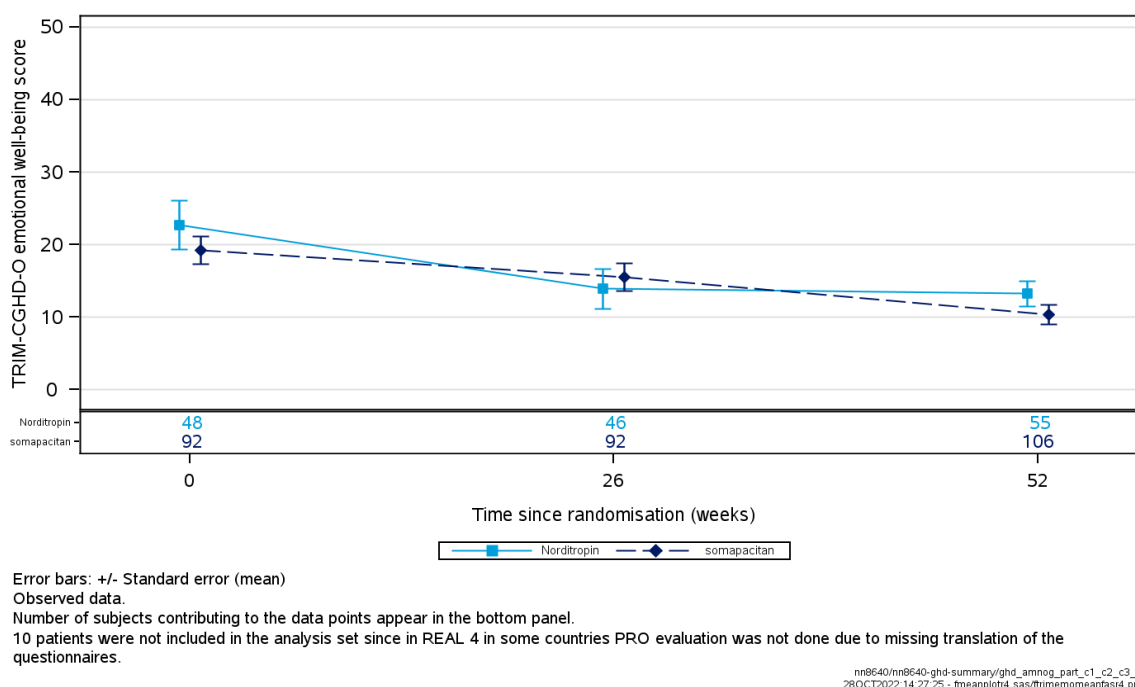


Abbildung 4-12: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

Responderanalysen des GHD-CIM ObsRO

Der Behandlungseffekt auf die Reduktion der Krankheitslast wurde gemäß Modulvorlage zusätzlich über *post hoc* durchgeführte Responderanalysen untersucht. Dabei wurde auf die Responseschwelle von 15 % zurückgegriffen, wobei sowohl eine Verbesserung um 15 % (bzw. 15 Punkte) als auch eine Verschlechterung um 15 % (bzw. 15 Punkte) auf den Skalen des GHD-CIM ObsRO analysiert wurde.

Die Ergebnisse der *post hoc* durchgeführten Responderanalysen des GHD-CIM ObsRO mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Scores um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte sind in Tabelle 4-35 bzw. Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Scores des GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Gesamtscore								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	4 (28,6)	2,00 [0,43; 9,21]	2,40 [0,36; 15,94]	14,29 [-15,65; 44,22]	0,5260
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	2 (14,3)				
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	6 (42,9)	2,00 [0,62; 6,45]	2,75 [0,52; 14,44]	21,43 [-12,25; 55,10]	0,2654
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	3 (21,4)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	5 (35,7)	1,67 [0,49; 5,67]	2,04 [0,38; 10,94]	14,29 [-18,76; 47,33]	0,5260
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	3 (21,4)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	5 (35,7)	2,50 [0,58; 10,80]	3,33 [0,52; 21,28]	21,43 [-9,65; 52,51]	0,2355
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	5 (35,7)	2,50 [0,58; 10,80]	3,33 [0,52; 21,28]	21,43 [-9,65; 52,51]	0,2355
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	2 (14,3)				
REAL 4	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	103 (81,1)	16 (12,6)	0,79 [0,38; 1,65]	0,76 [0,32; 1,80]	-3,27 [-13,99; 7,44]	0,6158
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	49 (77,8)	10 (15,9)				
26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	113 (89,0)	30 (23,6)	0,88 [0,52; 1,46]	0,84 [0,42; 1,67]	-3,36 [-16,58; 9,86]	0,7349
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	55 (87,3)	17 (27,0)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	113 (89,0)	30 (23,6)	0,88 [0,52; 1,46]	0,84 [0,42; 1,67]	-3,36 [-16,58; 9,86]	0,7349
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	55 (87,3)	17 (27,0)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	P- Wert
Domäne "Körperliche Funktion"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	4 (28,6)	4,00 [0,51; 31,46]	5,20 [0,50; 54,05]	21,43 [-5,81; 48,67]	0,1851 □
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	3 (21,4)	1,50 [0,29; 7,65]	1,64 [0,23; 11,70]	7,14 [-21,11; 35,39]	0,7444 □
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	14 (100)	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	4 (28,6)	4,00 [0,51; 31,46]	5,20 [0,50; 54,05]	21,43 [-5,81; 48,67]	0,1851 □
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	5 (35,7)	5,00 [0,67; 37,51]	7,22 [0,72; 72,70]	28,57 [0,08; 57,07]	0,0876 □
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	1 (7,1)				
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	104 (81,9)	14 (11,0)	0,69 [0,33; 1,47]	0,66 [0,27; 1,57]	-4,85 [-15,39; 5,69]	0,4065 □
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	50 (79,4)	10 (15,9)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	114 (89,8)	21 (16,5)	0,80 [0,43; 1,49]	0,76 [0,35; 1,64]	-4,10 [-16,00; 7,80]	0,5979 □
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	54 (85,7)	13 (20,6)				
Domäne "Soziales Wohlbefinden"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	6 (42,9)	1,00 [0,43; 2,35]	1,00 [0,22; 4,47]	0,00 [-36,66; 36,66]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	6 (42,9)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	7 (50,0)	1,00 [0,48; 2,10]	1,00 [0,23; 4,40]	0,00 [-37,04; 37,04]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	14 (100)	7 (50,0)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	7 (50,0)	1,00 [0,48; 2,10]	1,00 [0,23; 4,40]	0,00 [-37,04; 37,04]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	11 (78,6)	7 (50,0)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	12 (85,7)	6 (42,9)	0,86 [0,39; 1,91]	0,75 [0,17; 3,33]	-7,14 [-43,99; 29,71]	0,8506 □
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	11 (78,6)	7 (50,0)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	P- Wert
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	103 (81,1)	28 (22,0)	0,77 [0,46; 1,28]	0,71 [0,35; 1,41]	-6,52 [-19,81; 6,76]	0,4065 □
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	44 (69,8)	18 (28,6)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	112 (88,2)	45 (35,4)	1,17 [0,75; 1,83]	1,27 [0,66; 2,43]	5,27 [-8,78; 19,33]	0,4904 □
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	51 (81,0)	19 (30,2)				
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	3 (21,4)	1,50 [0,29; 7,65]	1,64 [0,23; 11,70]	7,14 [-21,11; 35,39]	0,7444 □
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	13 (92,9)	2 (14,3)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	4 (28,6)	2,00 [0,43; 9,21]	2,40 [0,36; 15,94]	14,29 [-15,65; 44,22]	0,5260 □
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	12 (85,7)	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	3 (21,4)	1,00 [0,24; 4,13]	1,00 [0,16; 6,08]	0,00 [-30,40; 30,40]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	11 (78,6)	3 (21,4)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-25,92; 25,92]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	11 (78,6)	2 (14,3)				
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	92 (72,4)	17 (13,4)	0,70 [0,36; 1,38]	0,66 [0,29; 1,48]	-5,66 [-17,02; 5,70]	0,3362 □
	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	46 (73,0)	12 (19,0)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	106 (83,5)	23 (18,1)	0,88 [0,48; 1,61]	0,85 [0,40; 1,82]	-2,52 [-14,55; 9,51]	0,7354 □
	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	55 (87,3)	13 (20,6)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; FAS: <i>full analysis set</i>; GHD-CIM ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome</i>; n.a.: nicht auswertbar Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen. Post hoc-Analyse								

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Scores des GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
Gesamtscore								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	0 (0)				
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	0 (0)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-20,63; 6,35]	0,5242□
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	1 (7,1)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	103 (81,1)	5 (3,9)	1,24 [0,25; 6,22]	1,25 [0,24; 6,63]	0,76 [-4,73; 6,26]	0,8651□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	49 (77,8)	2 (3,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	98 (77,2)	113 (89,0)	5 (3,9)	1,24 [0,25; 6,22]	1,25 [0,24; 6,63]	0,76 [-4,73; 6,26]	0,8651□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	55 (87,3)	2 (3,2)				
Domäne „Körperliche Funktion“								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	0,14 [0,01; 2,53]	0,11 [0,01; 2,42]	-21,43 [-42,92; 0,07]	0,0983□
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	3 (21,4)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,62]	2,17 [0,17; 27,08]	7,14 [-15,62; 29,90]	0,6762□
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	14 (100)	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	0,20 [0,01; 3,82]	0,17 [0,01; 3,94]	-14,29 [-32,62; 4,04]	0,2240□
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)	0,14 [0,01; 2,53]	0,11 [0,01; 2,42]	-21,43 [-42,92; 0,07]	0,0983□
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	11 (78,6)	3 (21,4)				
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	104 (81,9)	9 (7,1)	1,49 [0,42; 5,31]	1,53 [0,40; 5,84]	2,32 [-4,57; 9,22]	0,6158□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	50 (79,4)	3 (4,8)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	114 (89,8)	5 (3,9)	0,83 [0,20; 3,35]	0,82 [0,19; 3,54]	-0,82 [-7,08; 5,43]	0,8354□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	54 (85,7)	3 (4,8)				
Domäne „Soziales Wohlbefinden“								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	14 (100)	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,62]	2,17 [0,17; 27,08]	7,14 [-15,62; 29,90]	0,6762□
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	0 (0)	0,14 [0,01; 2,53]	0,11 [0,01; 2,42]	-21,43 [-42,92; 0,07]	0,0983□
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	14 (100)	3 (21,4)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,91]	3,22 [0,12; 86,09]	7,14 [-6,35; 20,63]	0,5242□
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	11 (78,6)	0 (0)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	12 (85,7)	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,91]	3,22 [0,12; 86,09]	7,14 [-6,35; 20,63]	0,5242□
	Norditropin® (N = 14)	14 (100)	11 (78,6)	0 (0)				
26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	103 (81,1)	16 (12,6)	2,65 [0,80; 8,74]	2,88 [0,81; 10,29]	7,84 [0,03; 15,64]	0,0989□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	44 (69,8)	3 (4,8)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	94 (74,0)	112 (88,2)	8 (6,3)	0,66 [0,24; 1,82]	0,64 [0,21; 1,93]	-3,22 [-11,61; 5,17]	0,4441□
	Norditropin® (N = 63)	53 (84,1)	51 (81,0)	6 (9,5)				
Domäne „Emotionales Wohlbefinden“								
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-25,92; 25,92]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	13 (92,9)	2 (14,3)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,62]	2,17 [0,17; 27,08]	7,14 [-15,62; 29,90]	0,6762□
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	12 (85,7)	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]	1,00 [0,06; 17,75]	0,00 [-19,08; 19,08]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	11 (78,6)	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100)	13 (92,9)	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]	1,00 [0,06; 17,75]	0,00 [-19,08; 19,08]	n.a.
	Norditropin® (N = 14)	12 (85,7)	11 (78,6)	1 (7,1)				
26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	92 (72,4)	7 (5,5)	1,74 [0,37; 8,12]	1,78 [0,36; 8,82]	2,34 [-3,54; 8,21]	0,5172□
	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	46 (73,0)	2 (3,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	92 (72,4)	106 (83,5)	1 (0,8)	0,17 [0,02; 1,56]	0,16 [0,02; 1,56]	-3,97 [-9,45; 1,50]	0,0806□
	Norditropin® (N = 63)	48 (76,2)	55 (87,3)	3 (4,8)				
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR:								

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Baseline	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CIM ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome</i>; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen. <i>Post hoc-Analyse</i>								

REAL 3

Es wurde *post hoc* eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung um 15 % (bzw. 15 Punkte) auf den Skalen des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt Woche 26, 52, 104 und 156 in der Studie REAL 3 untersucht (Tabelle 4-35 bzw. Tabelle 4-36).

Im Gesamtscore wurde zu allen Analysezeitpunkten ein etwas höherer Anteil an Respondern mit einer Verbesserung von mindestens 15 % (bzw. 15 Punkten) unter der Behandlung mit Somapacitan beobachtet, als unter der Behandlung mit Norditropin® (Tabelle 4-35). Diese numerischen Unterschiede waren jedoch zu keinem Analysezeitpunkt statistisch signifikant. Eine relevante Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite wurde nur bei einem Patienten der Studie zu Woche 156 beobachtet.

In der Domäne „Körperliche Funktion“ wurde bei einem numerisch höheren Anteil an Patienten der Somapacitan-Gruppe eine Verbesserung des Score um 15 Punkte erzielt, allerdings erreichte der Behandlungsunterschied zu keinem Analysezeitpunkt eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-35). Responder mit einer Verschlechterung des Score um 15 Punkte wurden nur unter der Behandlung mit Norditropin® festgestellt (Tabelle 4-36). Dabei handelte es sich jedoch um numerische Unterschiede.

In der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ wurde bei fast der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung des Score um mindestens 15 Punkte erreicht (Tabelle 4-35). Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Verschlechterung um mind. 15 Punkte wurde in beiden Behandlungsgruppen über alle Analysezeitpunkte hinweg nur vereinzelt festgestellt (Tabelle 4-36).

In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Tabelle

4-35) als auch einer Verschlechterung des Score um mind. 15 Punkte war in beiden Behandlungsgruppen über alle Analysezeitpunkte hinweg vergleichbar geblieben (Tabelle 4-36).

Zusammenfassend ist der Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar gewesen, wobei lediglich numerische Unterschiede im Gesamtscore und dem Domänenscore „Körperliche Funktion“ festgestellt wurden.

REAL 4

In der Studie REAL 4 wurde der Anteil der Responder in den Skalen des GHD-CIM ObsRO mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung von Baseline bis Woche 26 und Woche 52 untersucht (Tabelle 4-35 bzw. Tabelle 4-36).

In beiden Behandlungsgruppen stieg der Anteil der Responder mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in allen Scores von Woche 26 bis Woche 52 an (Tabelle 4-35). Insbesondere in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ zeigte sich der höchste Anteil der Responder. Es bestanden keine statistisch signifikanten oder relevanten numerischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Verschlechterung der Scores um mindestens 15 Punkte wurde nur bei einzelnen Patienten in beiden Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-36).

Zusammenfassend ist der Responderanteil sowohl im Gesamtscore als auch den Domänenscores des GHD-CIM ObsRO zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar gewesen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.3.1 Meta-Analyse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 im Endpunkt GHD-CIM ObsRO dargestellt und beschrieben.

Auswertung stetiger Variablen

Eine Überprüfung der Heterogenität der Studien REAL 3 und REAL 4 ergab, dass die Ergebnisse der Auswertung der Gruppenmittelwertdifferenzen nach 26 Wochen (siehe Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-16) und nach 52 Wochen (siehe Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20) nicht statistisch signifikant heterogen und daher für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet sind. Einzig hinsichtlich der Änderung des Domänenscore

"Körperliche Funktion" des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (Abbildung 4-14) zeigte sich zwischen den Ergebnissen der beiden Studien eine statistisch signifikante Heterogenität ($I^2 = 79\%$; $p = 0,018$). Da diese Auswertung nach 26 Wochen für die Gesamtaussage zum Endpunkt von geringer Relevanz ist, werden für die Gesamtaussage die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen.

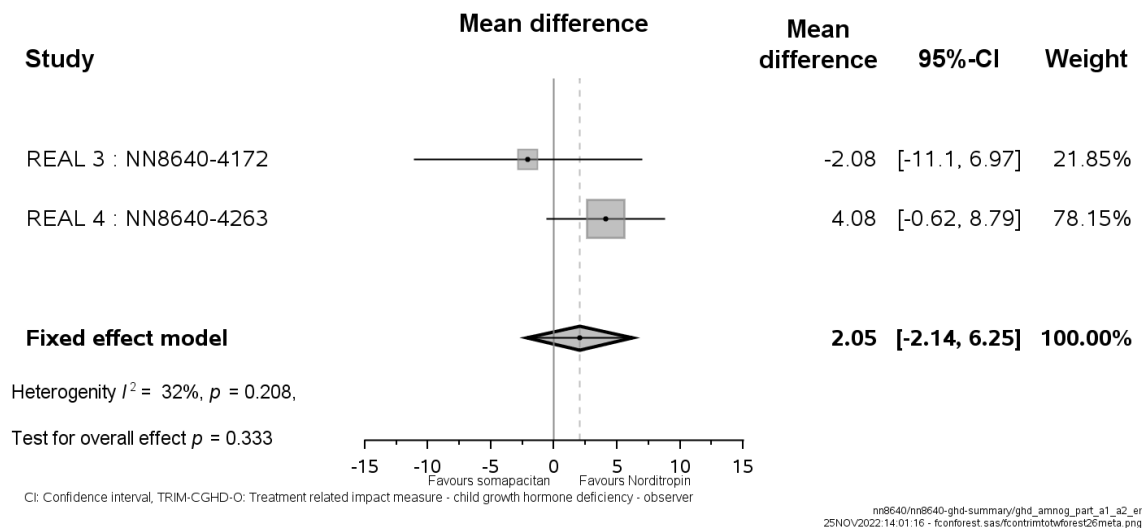


Abbildung 4-13: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

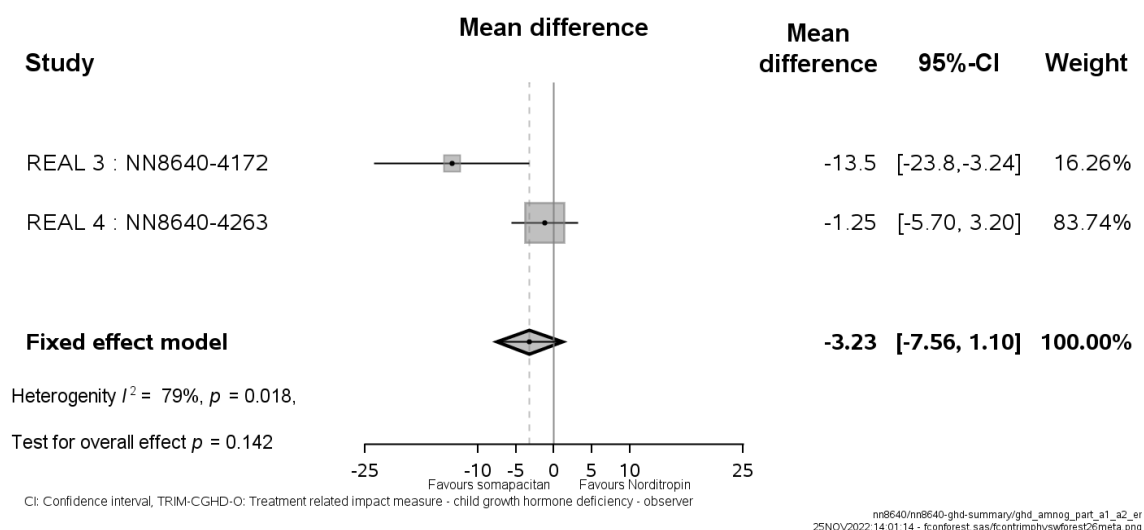


Abbildung 4-14: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Domänenscore "Körperliche Funktion" des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

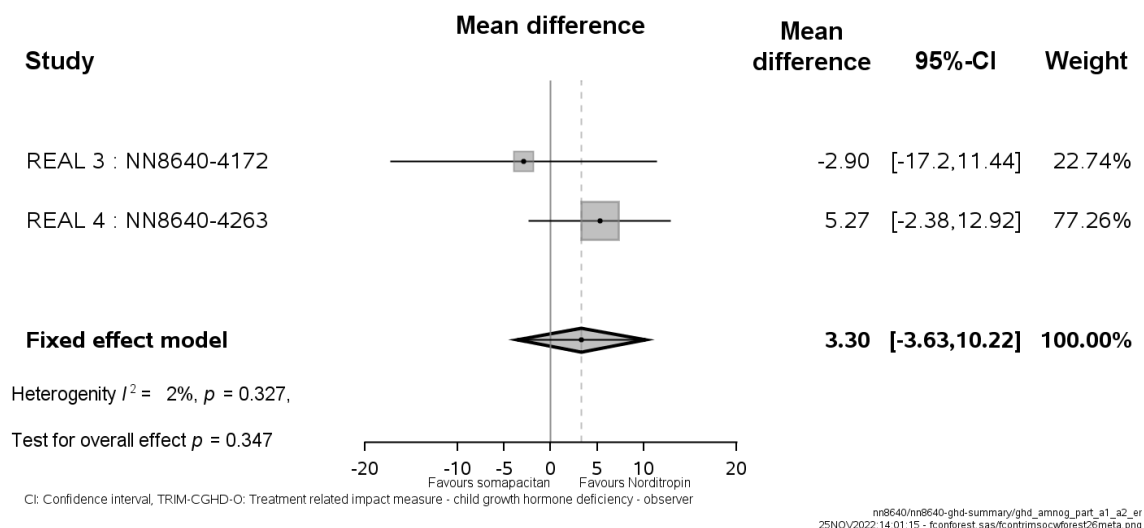


Abbildung 4-15: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

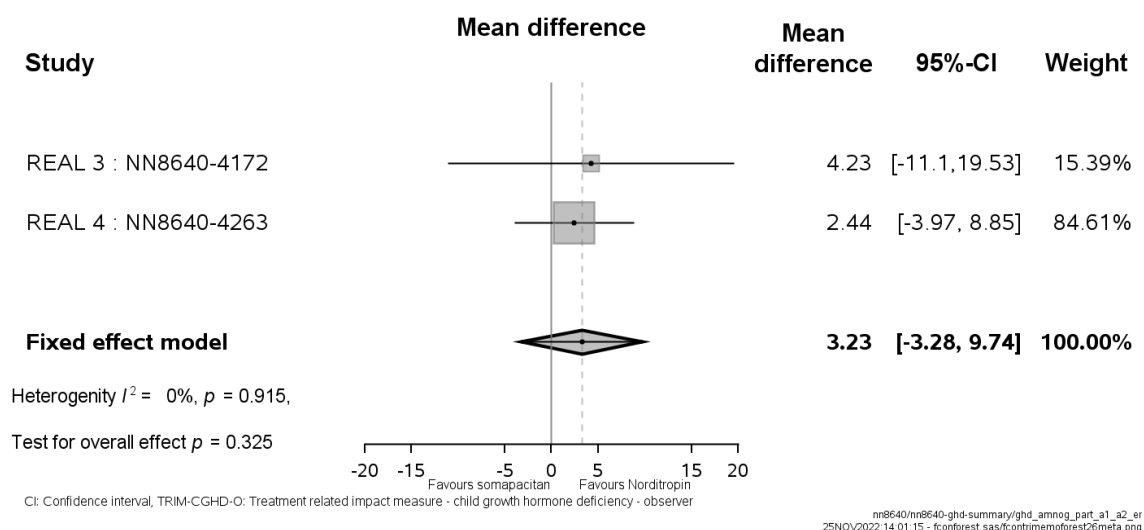


Abbildung 4-16: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin[®]

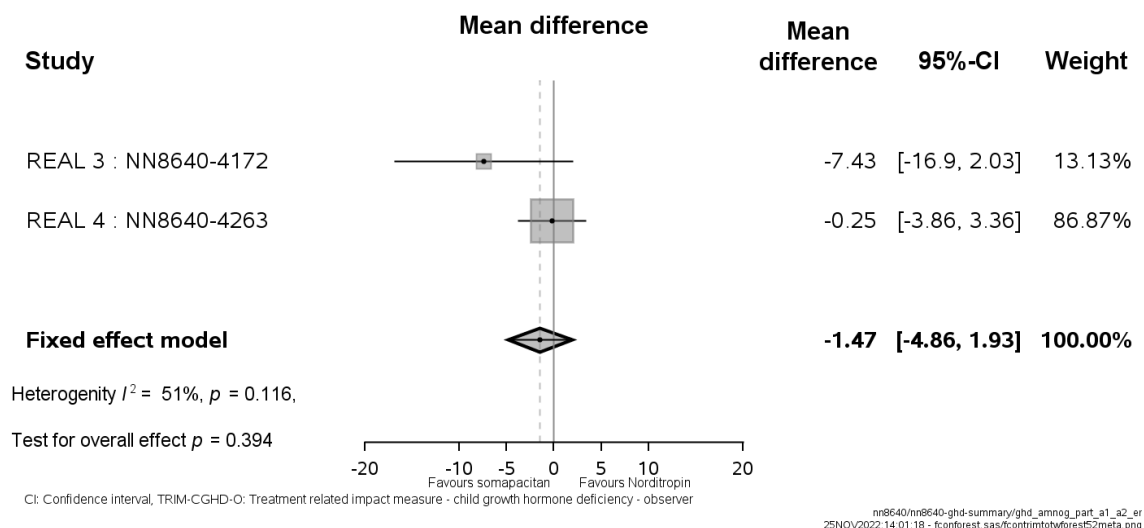


Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin[®]

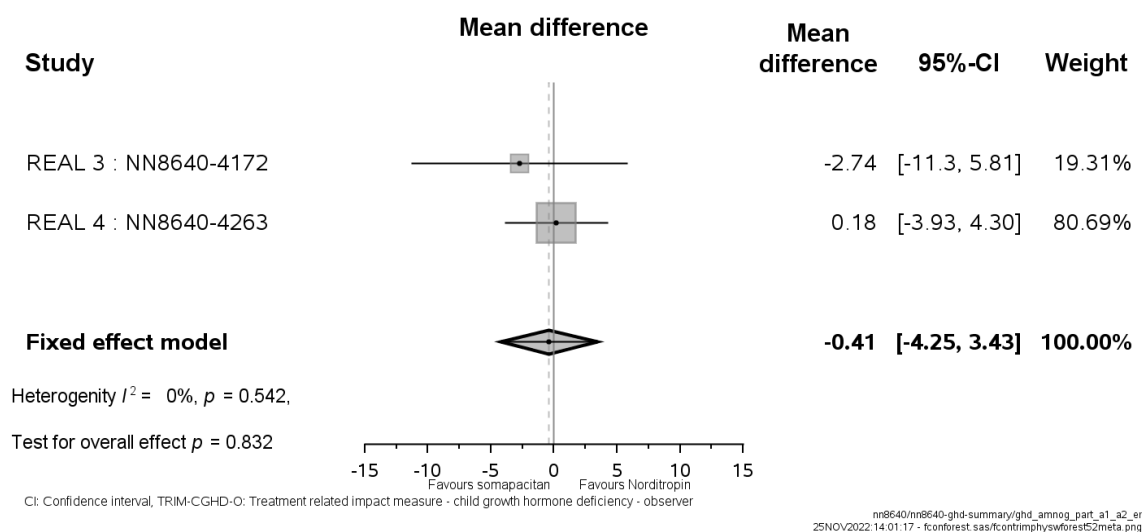


Abbildung 4-18: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung des Domänenscore "Körperliche Funktion" des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

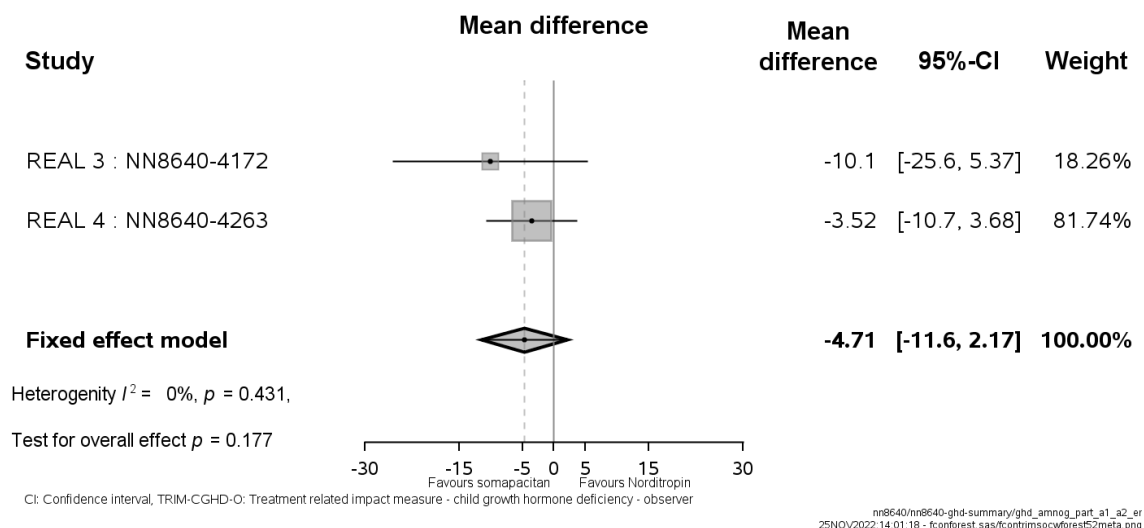


Abbildung 4-19: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

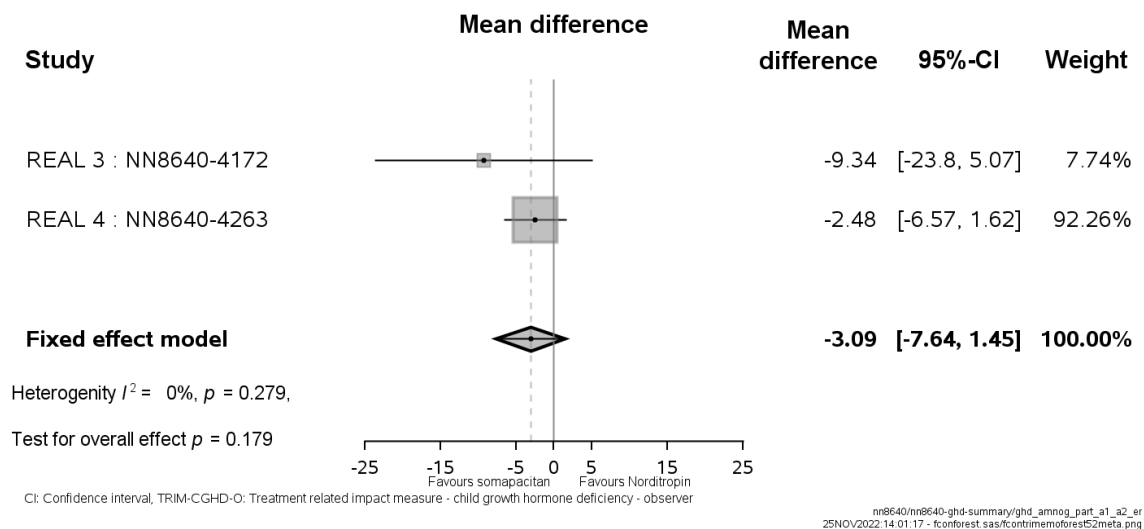


Abbildung 4-20: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Änderung im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die durchschnittliche Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Gesamtscore								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	30,28 (13,8)	117 (83,0)	26,91 (15,0)	-4,71 (1,2)	2,05 [-2,14; 6,25]	0,31 [-0,02; 0,64]
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	33,39 (16,0)	62 (80,5)	26,09 (13,5)	-6,76 (1,7)	0,3339	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	30,28 (13,8)	127 (90,1)	21,88 (12,1)	-10,40 (1,0)	-1,47 [-4,86; 1,93]	0,04 [-0,28; 0,36]
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	33,39 (16,0)	69 (89,6)	33,39 (16,0)	-8,93 (1,4)	0,3943	

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI]
Domäne "Körperliche Funktion"								
REAL 3 + REAL 4	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	34,09 (15,5)	118 (83,7)	29,10 (13,5)	-5,11 (1,1)	-3,23 [-7,56; 1,10]	-0,21 [-0,54; 0,11]
26 Wochen	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	33,59 (16,1)	63 (81,8)	31,91 (13,3)	-1,88 (1,9)	0,1420	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	34,09 (15,5)	128 (90,8)	30,06 (12,4)	-4,54 (1,1)	-0,41 [-4,25; 3,43]	-0,00 [-0,32; 0,32]
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	33,59 (16,1)	68 (88,3)	30,30 (15,5)	-4,13 (1,6)	0,8327	
Domäne "Soziales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	37,08 (21,1)	117 (83,0)	33,37 (23,3)	-6,46 (2,0)	3,30 [-3,63; 10,22]	0,30 [-0,04; 0,64]
26 Wochen	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	41,73 (20,3)	57 (74,0)	31,51 (21,1)	-9,75 (2,8)	0,3473	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	37,08 (21,1)	125 (88,7)	24,27 (20,0)	-15,70 (1,9)	-4,71 [-11,58; 2,17]	-0,08 [-0,41; 0,24]
	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	41,73 (20,3)	65 (84,4)	28,59 (24,0)	-10,99 (2,9)	0,1773	
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	18,83 (19,3)	105 (74,5)	16,09 (18,9)	-4,02 (1,7)	3,23 [-3,28; 9,74]	0,23 [-0,12; 0,58]
26 Wochen	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	22,57 (24,1)	59 (76,6)	14,65 (19,6)	-7,25 (2,7)	0,3257	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	18,83 (19,3)	119 (84,4)	9,66 (13,2)	-11,24 (1,0)	-3,09 [-7,64; 1,45]	-0,02 [-0,35; 0,32]
	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	22,57 (24,1)	67 (87,0)	13,77 (16,0)	-8,15 (2,1)	0,1792	

Veränderung des GHD-CIM ObsRO gegenüber Baseline (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung gegenüber Baseline		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Datenschnitt								
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (engl.: <i>standard error of mean</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CIM ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome</i>; TRIM-CGHD-O: <i>Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer</i>; MMRM: <i>mixed model for repeated measurements</i>; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden. P-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau; Für die gepoolte Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 wurde die Änderung in den Scores des GHD-CIM ObsRO von Baseline bis Woche 26 bzw. Woche 52 mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Studienzugehörigkeit, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Score des GHD-CIM ObsRO als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und wurden in der Analysepopulation nicht eingeschlossen. <i>Post hoc</i>-Analyse								

In der gepoolten Auswertung der Studien REAL 3 und REAL 4 wurde eine Reduktion der durchschnittlichen Scores in allen Domänen sowie im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf von Baseline bis Woche 52 festgestellt, was einer Verringerung der Krankheitslast entspricht (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-24). Die beobachtete Verbesserung war im Domänenscore "Körperliche Funktion" nur schwach, in den übrigen Domänenscores sowie im Gesamtscore jedoch deutlicher ausgeprägt. Weder im Gesamtscore noch in den Domänenscores wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin[®] hinsichtlich der Änderungen der Scores von Baseline bis Woche 52 beobachtet (Tabelle 4-37).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen stetiger Auswertungen des GHD-CIM ObsRO aus beiden Studien. Dies legt nahe, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan und die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin[®] hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels vergleichbar sind.

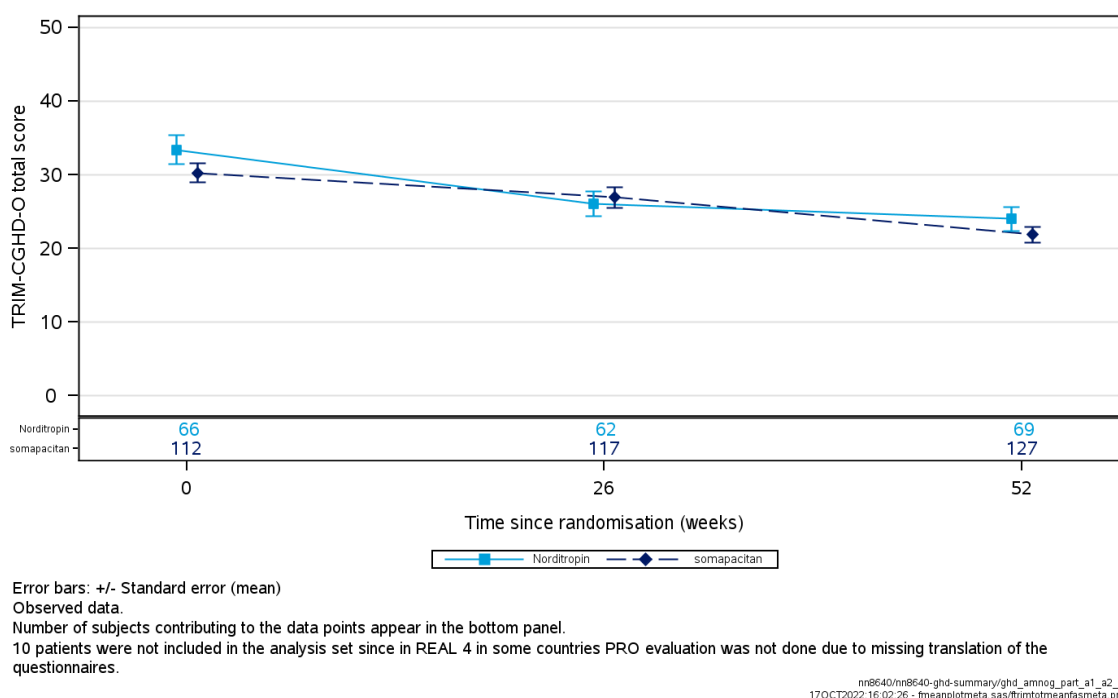


Abbildung 4-21: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

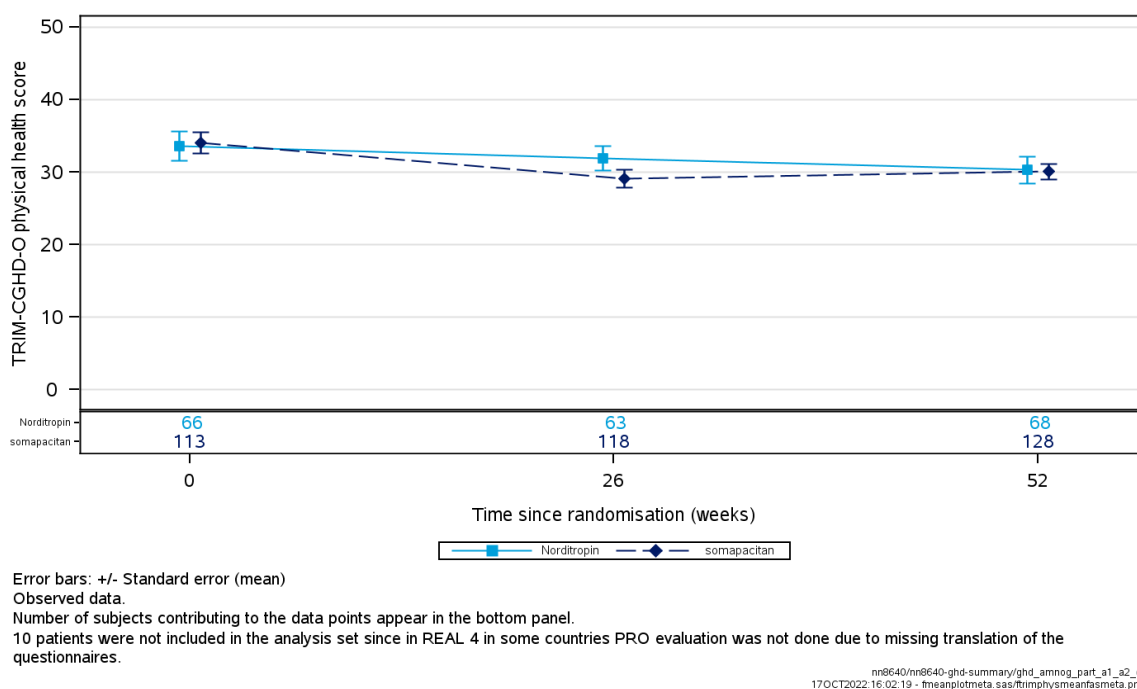


Abbildung 4-22: Ergebnisse des Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

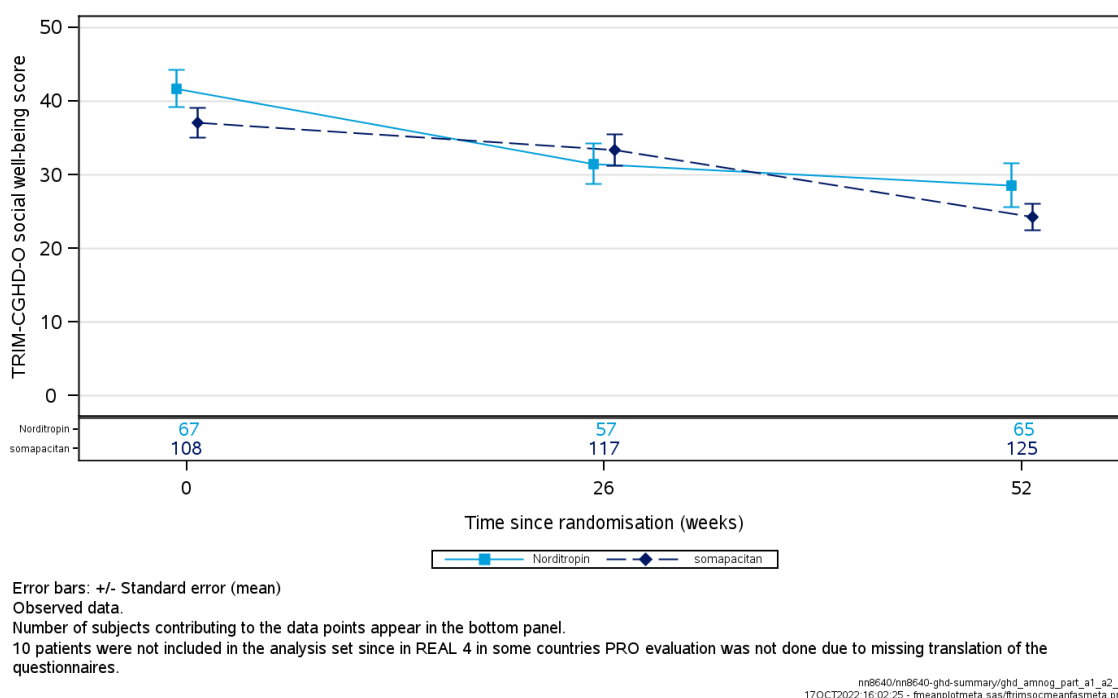


Abbildung 4-23: Ergebnisse des Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

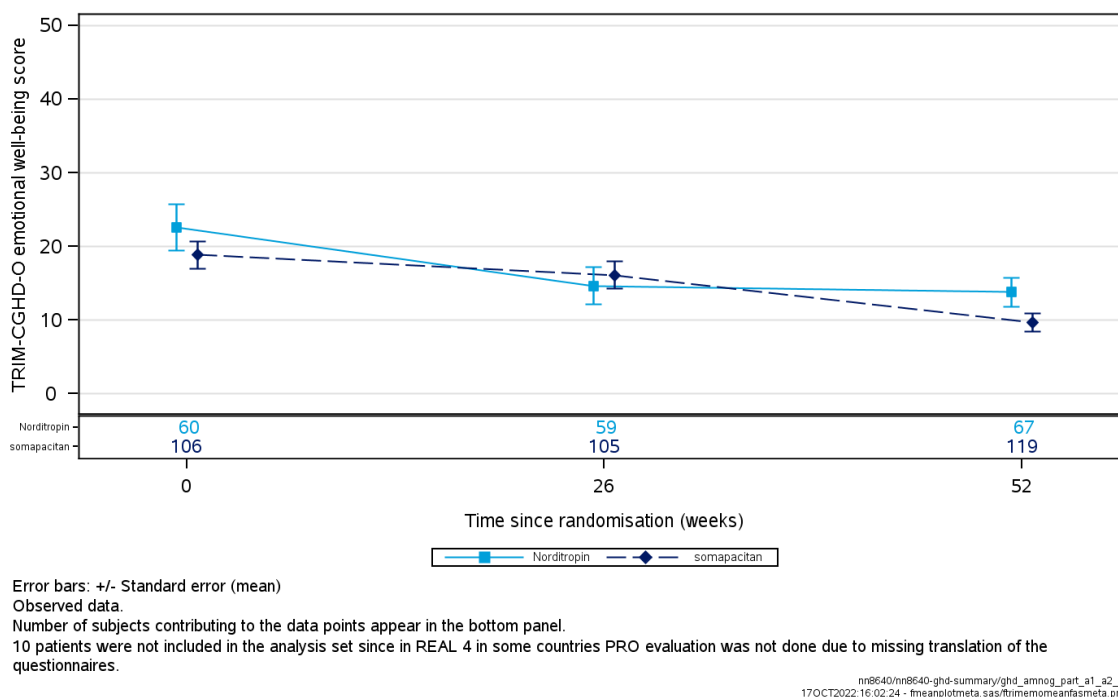


Abbildung 4-24: Ergebnisse des Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

Ergebnisse der Responderanalysen des GHD-CIM ObsRO

Im Folgenden erfolgt eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse aus REAL 3 und REAL 4 hinsichtlich der binären Auswertungen (Responderanalysen) des Endpunkts GHD-CIM ObsRO. In der Auswertung des Anteils der Responder im Gesamtscore mit einer Verschlechterung bis Woche 26 (Abbildung 4-29) bzw. Woche 52 (Abbildung 4-37) konnte die Heterogenität zwischen den Effekten aufgrund von fehlenden Respondern in der Studie REAL 3 nicht eingeschätzt werden, so dass auf die Ergebnisse der Einzelstudien bezogen wird. In der Betrachtung der übrigen durchgeführten Auswertungen zeigte die Heterogenitätsstatistik keine statistisch signifikante Heterogenität (siehe Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-40). Es werden daher die Ergebnisse der Meta-Analyse betrachtet. Die Ergebnisse der gepoolten Auswertung des Anteils der Responder mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 Punkte sind in Tabelle 4-38 bzw. Tabelle 4-39 zusammengefasst.

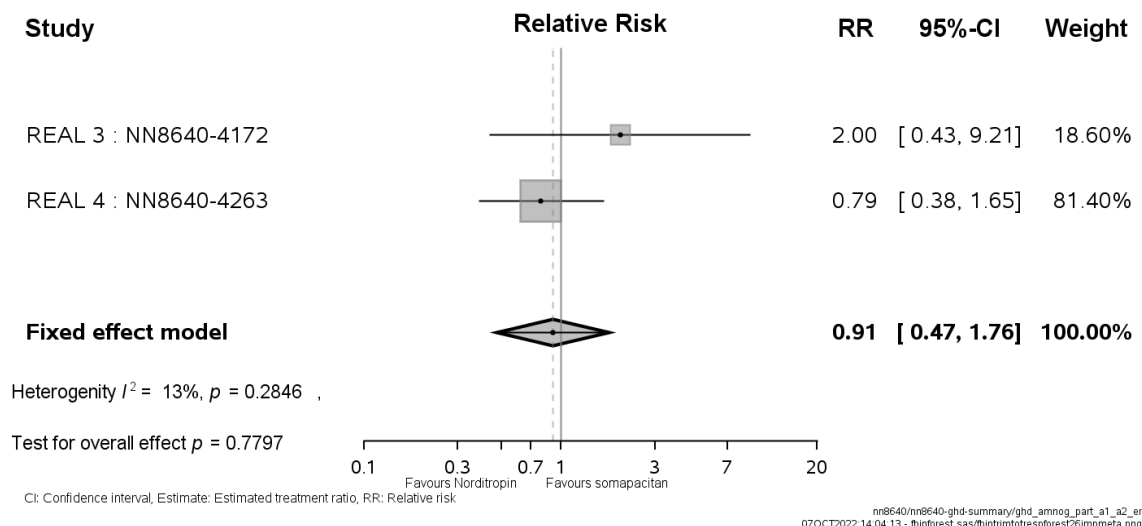


Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

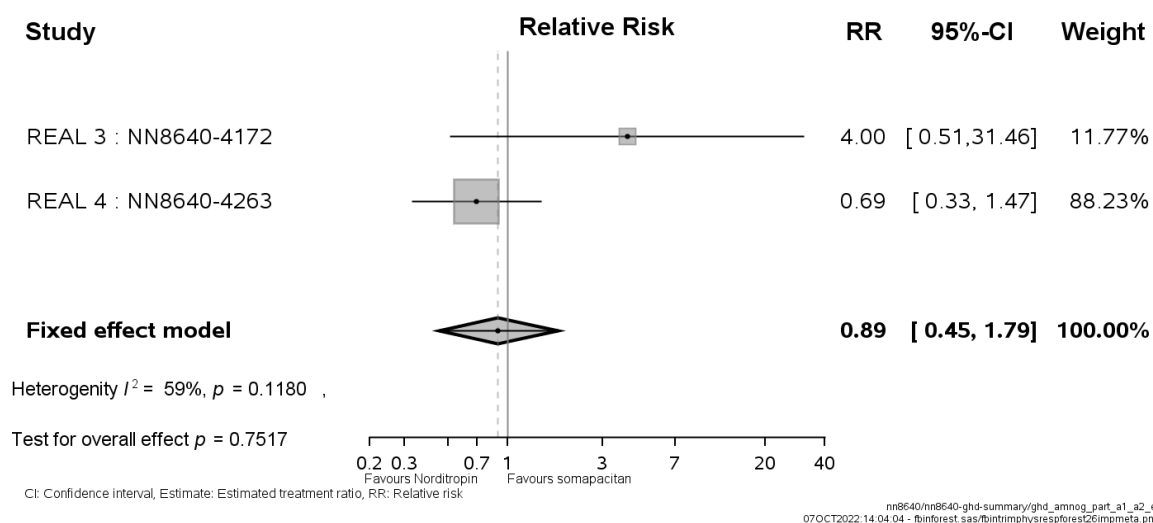


Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

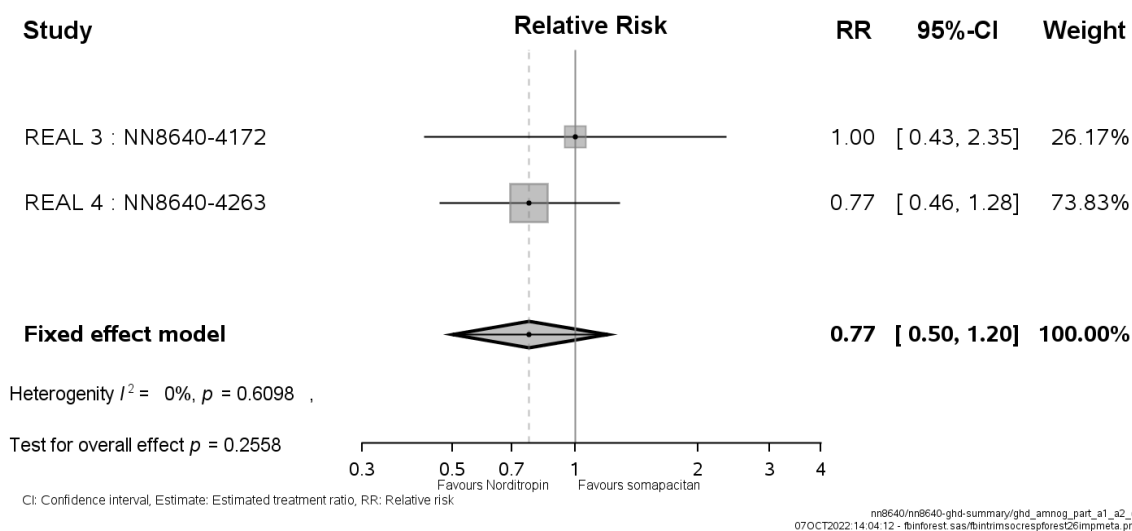


Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

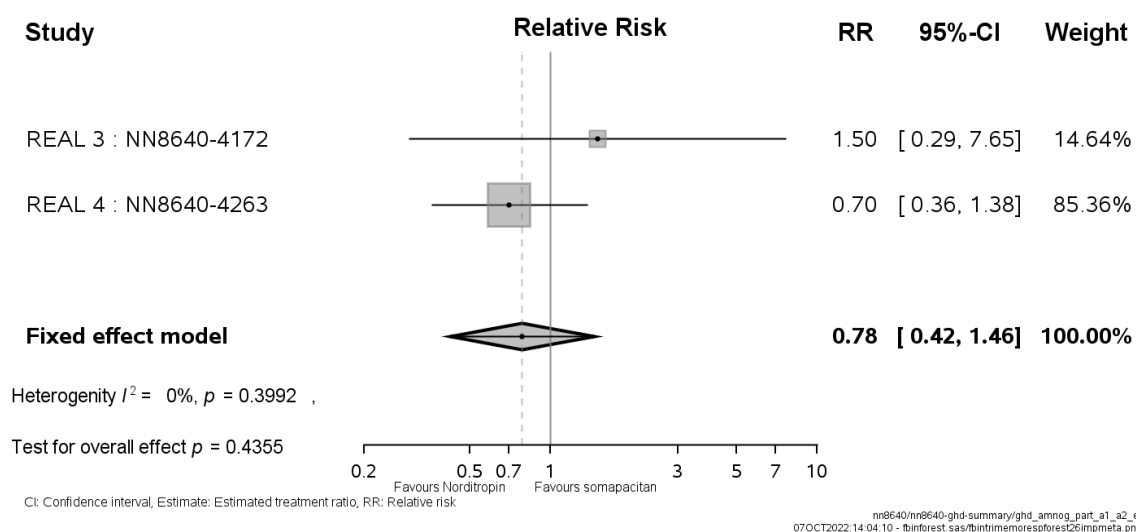


Abbildung 4-28: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

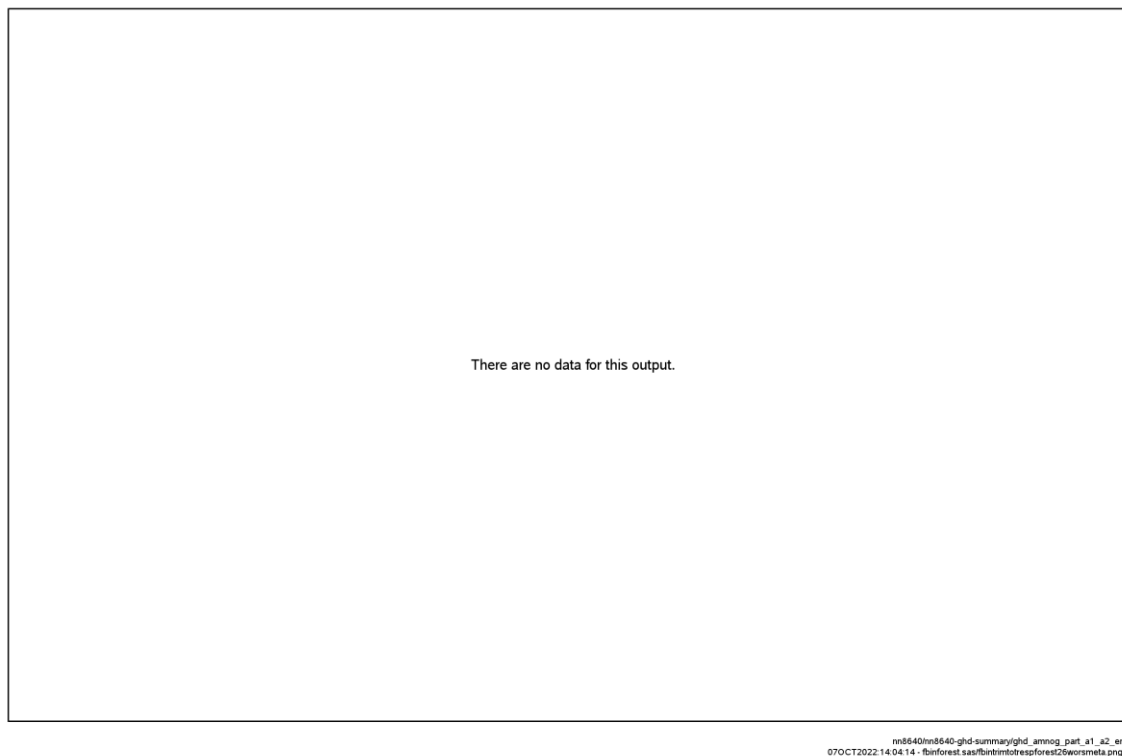


Abbildung 4-29: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®16}

¹⁶ Da in der Studie REAL 3 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

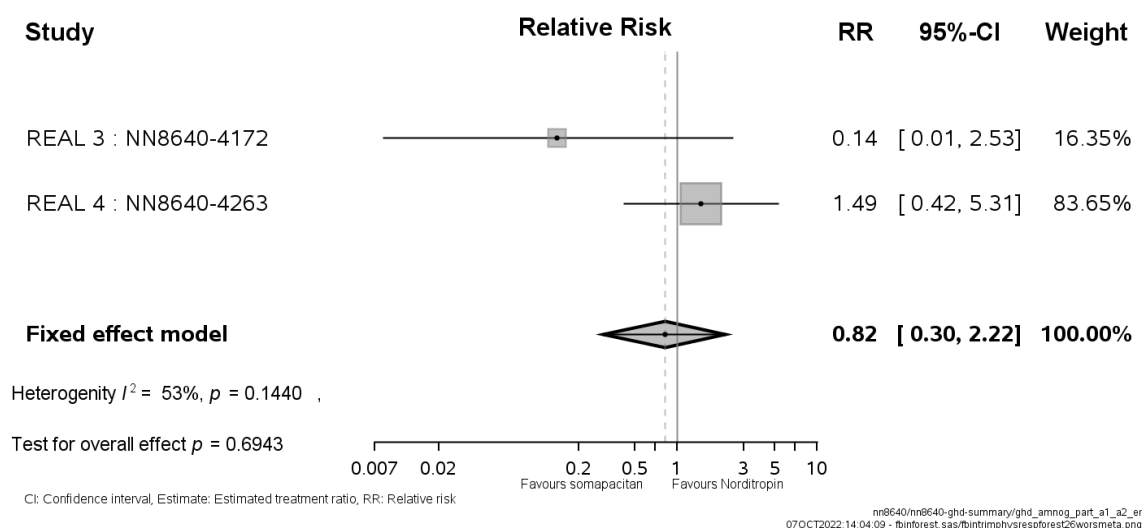


Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

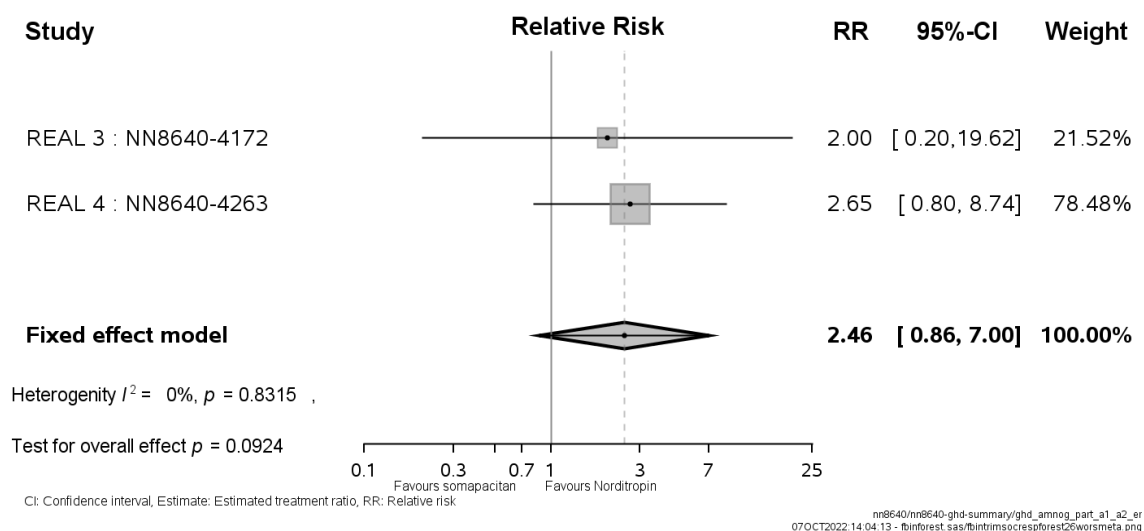


Abbildung 4-31: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

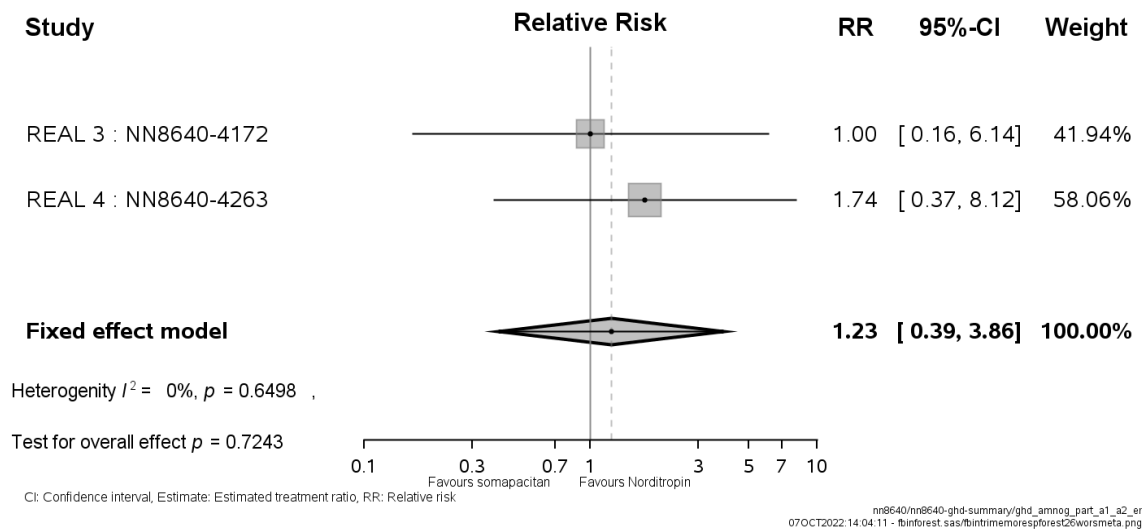


Abbildung 4-32: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 26 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

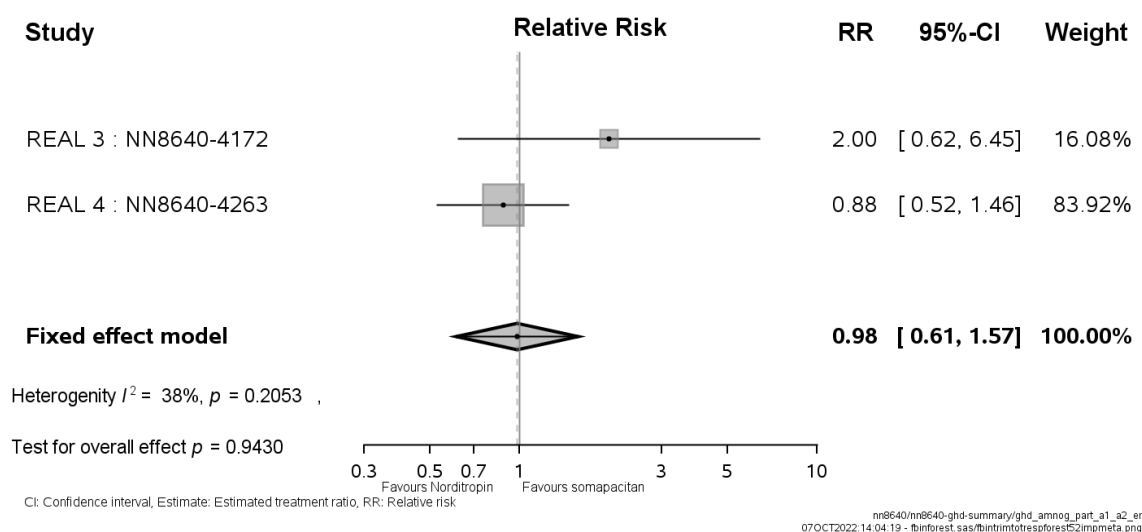


Abbildung 4-33: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

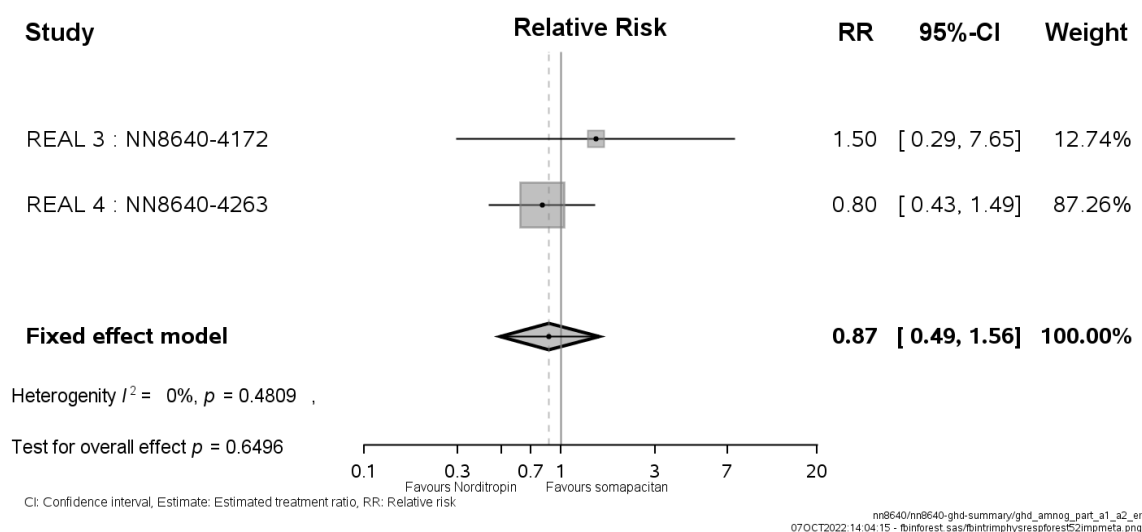


Abbildung 4-34: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

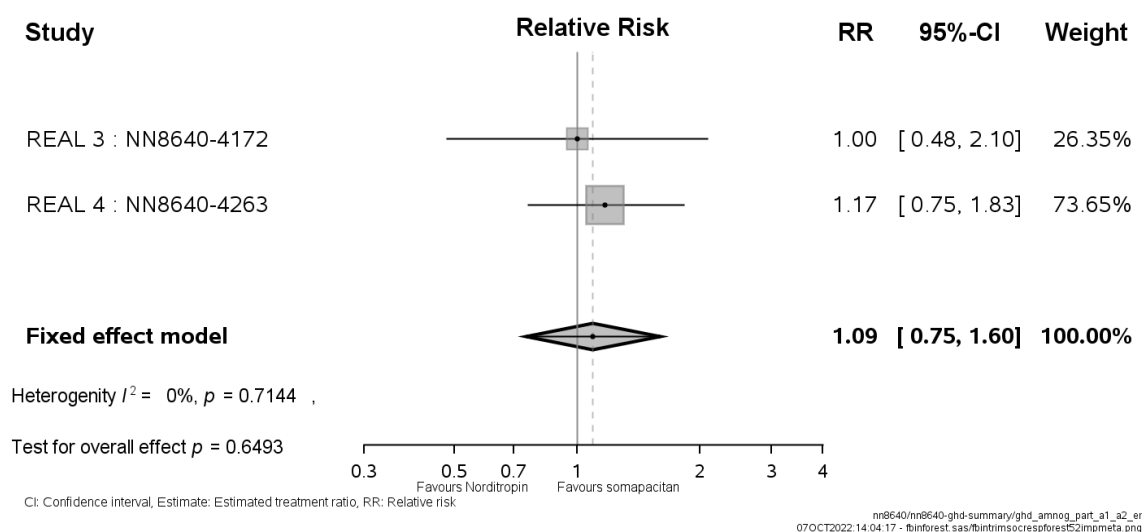


Abbildung 4-35: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

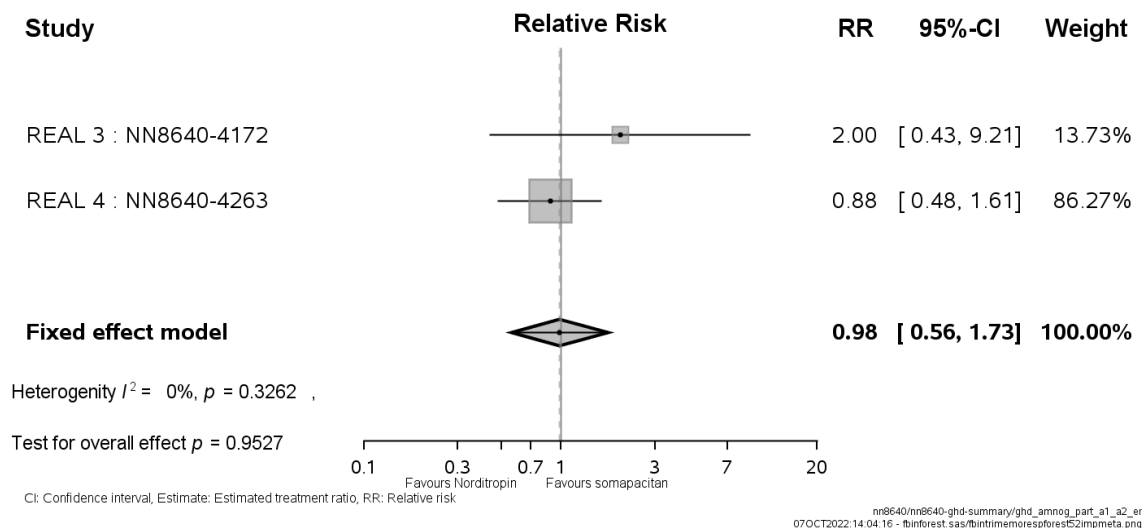


Abbildung 4-36: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS); Somapacitan versus Norditropin®

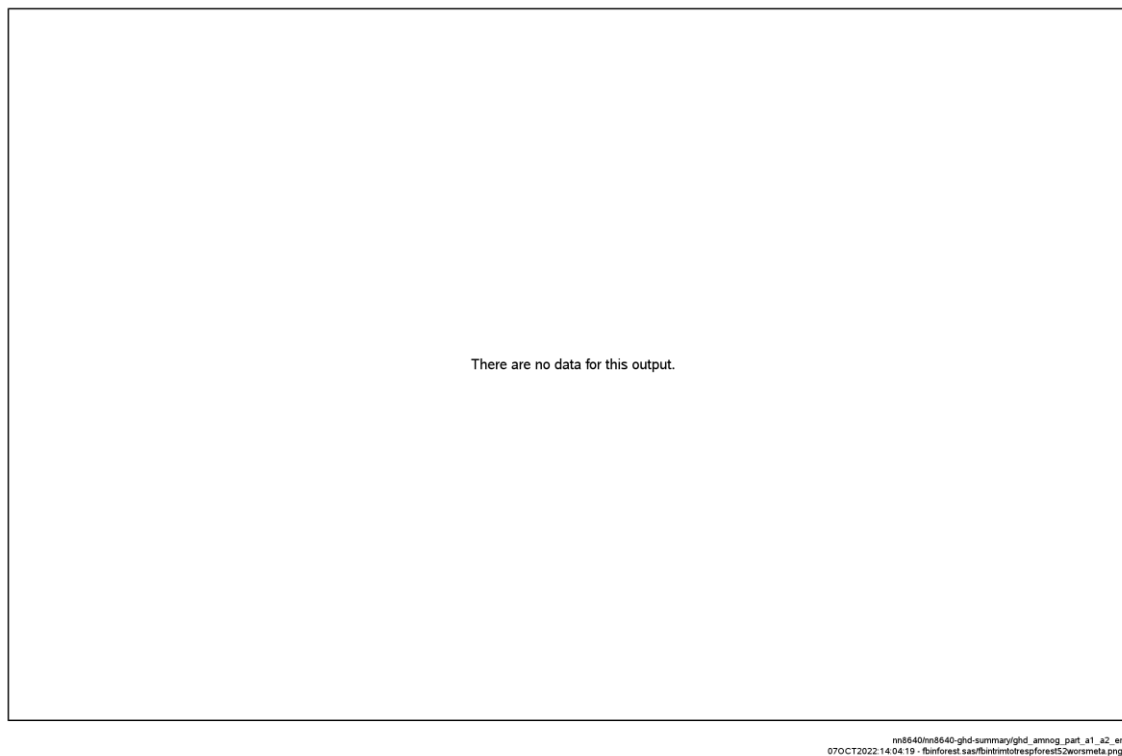


Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Gesamtscore des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®17}

¹⁷ Da in der Studie REAL 3 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

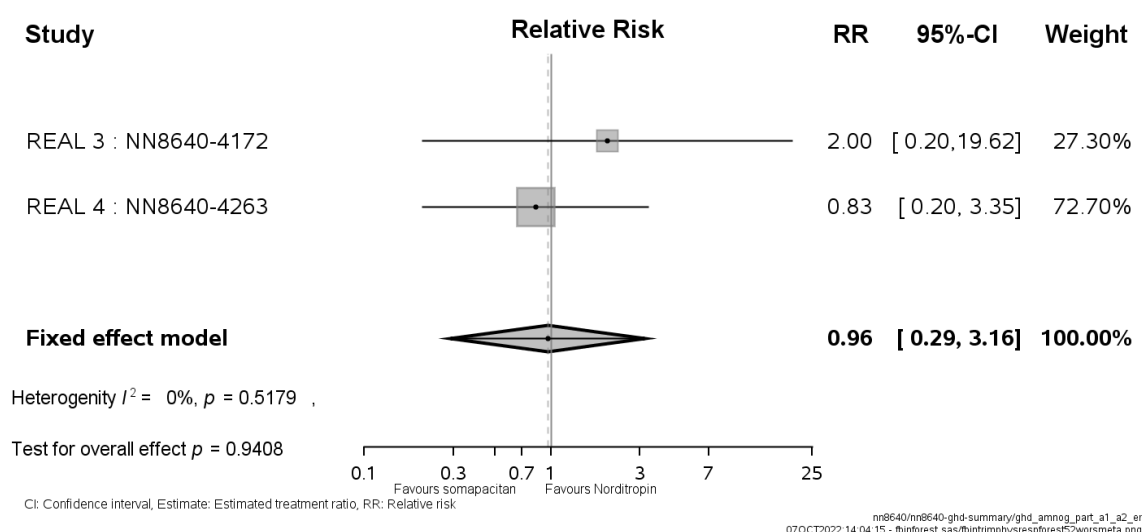


Abbildung 4-38: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

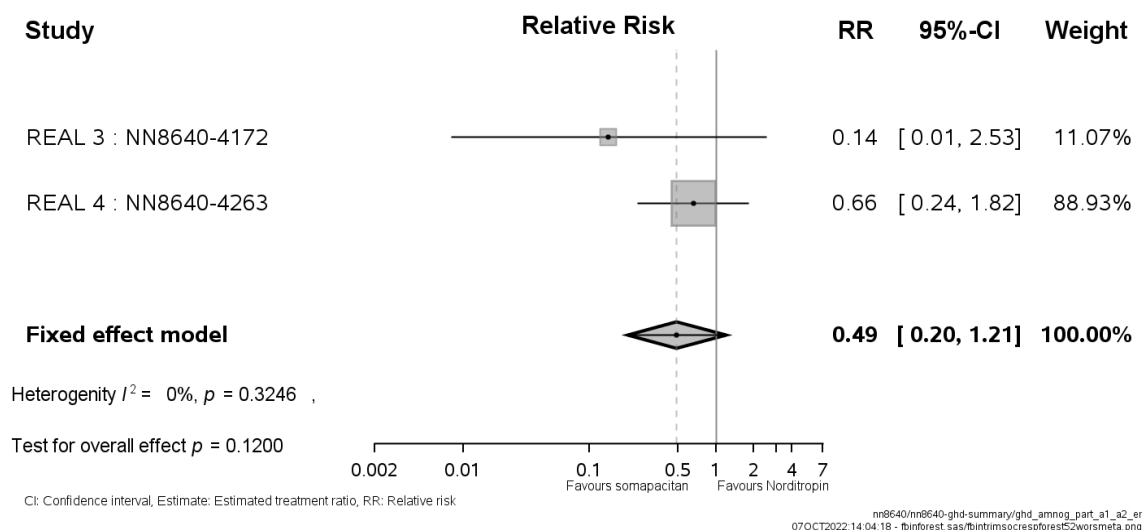


Abbildung 4-39: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Soziales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

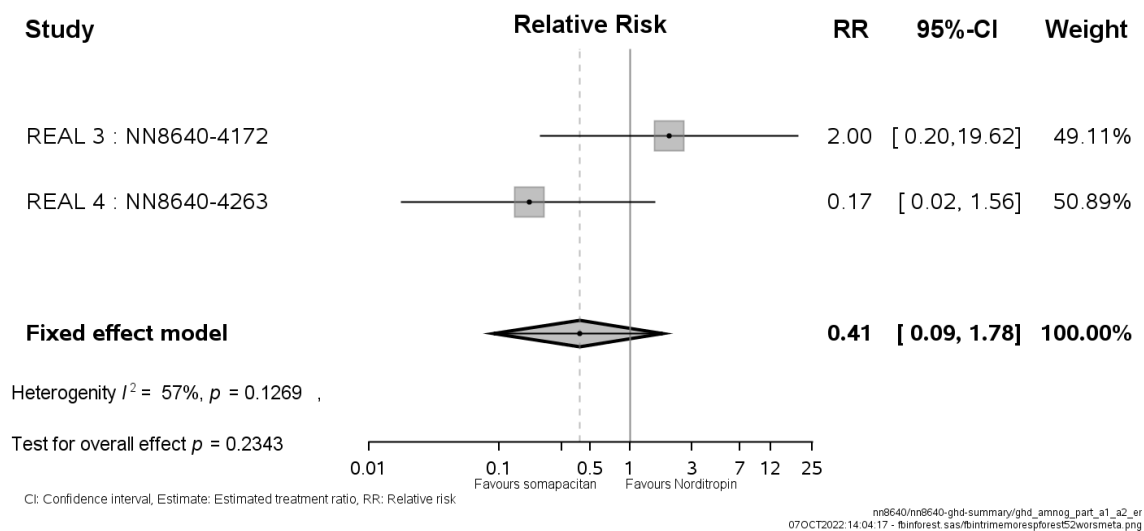


Abbildung 4-40: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Anteil der Responder im Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ des GHD-CIM ObsRO mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte von Baseline bis Woche 52 (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Responderanalyse (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte in den Scores) des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Base- line	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtscore								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	117 (83,0)	20 (14,2)	0,91 [0,47; 1,76]	0,90 [0,41; 1,95]	-1,40 [-11,34; 8,54]	0,7797
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	62 (80,5)	12 (15,6)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	127 (90,1)	36 (25,5)	0,98 [0,61; 1,57]	0,98 [0,52; 1,84]	-0,44 [-12,60; 11,71]	0,9430
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	69 (89,6)	20 (26,0)				
Domäne "Körperliche Funktion"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	118 (83,7)	18 (12,8)	0,89 [0,45; 1,79]	0,88 [0,39; 1,97]	-1,52 [-11,08; 8,04]	0,7517
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	63 (81,8)	11 (14,3)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Base- line	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	128 (90,8)	24 (17,0)	0,87 [0,49; 1,56]	0,85 [0,41; 1,73]	-2,46 [-13,26; 8,35]	0,6496
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	68 (88,3)	15 (19,5)				
Domäne "Soziales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	117 (83,0)	34 (24,1)	0,77 [0,50; 1,20]	0,70 [0,38; 1,30]	-7,06 [-19,58; 5,47]	0,2558
	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	57 (74,0)	24 (31,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	125 (88,7)	52 (36,9)	1,09 [0,75; 1,60]	1,15 [0,64; 2,05]	3,11 [-10,12; 16,34]	0,6493
	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	65 (84,4)	26 (33,8)				
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	105 (74,5)	20 (14,2)	0,78 [0,42; 1,46]	0,74 [0,35; 1,57]	-4,00 [-14,36; 6,36]	0,4355
	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	59 (76,6)	14 (18,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	119 (84,4)	27 (19,1)	0,98 [0,56; 1,73]	0,98 [0,48; 1,98]	-0,33 [-11,31; 10,64]	0,9527
	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	67 (87,0)	15 (19,5)				
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CIM ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure Observer-Reported Outcome</i>; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald-Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen. <i>Post hoc</i>-Analyse								

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Responderanalyse (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte in den Scores) des GHD-CIM ObsRO aus der Meta-Analyse

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Base- line	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtscore								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	117 (83,0)	5 (3,5)	1,37 [0,27; 6,87]	1,38 [0,26; 7,28]	0,95 [-3,74; 5,63]	0,7057
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	62 (80,5)	2 (2,6)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	112 (79,4)	127 (90,1)	5 (3,5)	1,37 [0,27; 6,87]	1,38 [0,26; 7,28]	0,95 [-3,74; 5,63]	0,7057
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	69 (89,6)	2 (2,6)				
Domäne "Körperliche Funktion"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	118 (83,7)	9 (6,4)	0,82 [0,30; 2,22]	0,81 [0,28; 2,36]	-1,41 [-8,63; 5,81]	0,6943
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	63 (81,8)	6 (7,8)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	113 (80,1)	128 (90,8)	7 (5,0)	0,96 [0,29; 3,16]	0,95 [0,27; 3,36]	-0,23 [-6,35; 5,89]	0,9408
	Norditropin® (N = 77)	66 (85,7)	68 (88,3)	4 (5,2)				
Domäne "Soziales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	117 (83,0)	18 (12,8)	2,46 [0,86; 7,00]	2,67 [0,87; 8,20]	7,57 [0,16; 14,98]	0,0924
	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	57 (74,0)	4 (5,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	108 (76,6)	125 (88,7)	8 (5,7)	0,49 [0,20; 1,21]	0,45 [0,17; 1,23]	-6,01 [-14,14; 2,11]	0,1200
	Norditropin® (N = 77)	67 (87,0)	65 (84,4)	9 (11,7)				
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	105 (74,5)	9 (6,4)	1,23 [0,39; 3,86]	1,24 [0,37; 4,18]	1,19 [-5,20; 7,58]	0,7243
	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	59 (76,6)	4 (5,2)				
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	106 (75,2)	119 (84,4)	3 (2,1)	0,41 [0,09; 1,78]	0,40 [0,09; 1,82]	-3,07 [-8,57; 2,43]	0,2343
	Norditropin® (N = 77)	60 (77,9)	67 (87,0)	4 (5,2)				

Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS, in-trial)								
Studie Daten- schnitt	Behandlung	N (%) Base- line	N (%) Analyse- zeitpunkt	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald-Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen. <i>Post hoc-Analyse</i>								

In den gepoolten Analysen der Responder des GHD-CIM ObsRO wurde im zeitlichen Verlauf eine deutliche Zunahme der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) in allen Domänenscores, insbesondere im Gesamtscore und in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ festgestellt (Tabelle 4-38). Eine Verschlechterung der Scores nach Aufnahme der Wachstumshormontherapie in den Studien war hingegen nur bei wenigen Patienten feststellbar (Tabelle 4-39).

Konsistent zu den Ergebnissen der stetigen Auswertungen (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-24), die eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast unter Somapacitan und Norditropin[®] nahelegen, wurden bei binären Auswertungen des Endpunkts „GHD-CIM ObsRO“ auf meta-analytischer Ebene weder hinsichtlich einer Verbesserung (Tabelle 4-38) noch einer Verschlechterung (Tabelle 4-39) der Scores statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau der Ergebnisse der stetigen sowie binären Auswertungen des Endpunkts „GHD-CIM ObsRO“ über beide Studien REAL 3 und REAL 4 hinweg lassen sich keine relevanten Unterschiede zwischen der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan gegenüber einer einmal täglichen Behandlung mit Norditropin[®] feststellen. Damit kann davon ausgegangen werden, dass beide Wachstumshormon-Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels haben.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 GHD-CTB ObsRO – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-CTB ObsRO“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Beim Fragebogen GHD-CTB ObsRO handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument, um das Ausmaß der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumshormonmangel im Alter von 4 Jahren bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres zu untersuchen. Die ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer</i> (TB-CGHD-O). Der Bezugszeitraum entspricht einer Woche. Die abschließend validierte Version des GHD-CTB ObsRO besteht aus insgesamt 14 Items in den drei Domänen: Physische (körperliche) Domäne (engl.: <i>physical</i>), 4 Items: Inwieweit haben die Injektionen Ihres Kindes in der letzten Woche Folgendes verursacht? - Schmerzen - Stechen Inwieweit kam es in der letzten Woche bei Ihrem Kind zur Bildung von ... - Blutergüssen durch die Injektionen? - Wundsein an der Injektionsstelle? Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ (engl.: <i>emotional well-being</i>), 6 Items: Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ... - Angst vor den Injektionen hatte? - Angst davor hatte, dass die Injektionen schmerzhaft sein könnten? - sich regelrecht vor den Injektionen gefürchtet hat? - wegen der Injektionen genervt war? - unglücklich darüber war, wie oft es die Injektionen bekam? - bekümmert war, weil es aufgrund der Wachstumshormoninjektionen anders ist als andere Kinder? Domäne „Beeinträchtigung“ (engl.: <i>interference</i>), 4 Items: Wie oft kam es in der letzten Woche vor, dass Ihr Kind ... - Angst hatte, ob es auch immer an die Injektionen denkt? - manche Dinge wegen der Injektionen verpasst hat? - wegen der Injektionen seine Pläne ändern musste? - die Dinge, die es gerne tun wollte, wegen der Injektionen unterbrechen musste? Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht (= 0 Punkte)

Studie	Operationalisierung
	bis Immer/Extrem (= 4 Punkte) reichen. Außerdem ist „Weiß nicht“ als eine sechste Antwortmöglichkeit vorgesehen, wenn die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts gesehen haben oder ihnen nichts gesagt wurde, was sie zur Beantwortung einer Frage wissen müssten. Grundsätzlich sollten die Fragen nicht aufgrund dessen, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantwortet werden. Der Fragebogen GHD-CTB ObsRO wurde in einer sprachlich validierten Version in für diese Studie relevanten Sprachen bereitgestellt und von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durfte nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL 3 konnten sich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte nicht zu beeinflussen. Für die Auswertung des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens wurden in der REAL 3-Studie zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet, da sich der GHD-CTB-Fragebogen zum Zeitpunkt der Protokollerstellung der REAL 3 noch in der Entwicklungsphase befand und noch nicht final validiert war. Der in der Studie REAL 3 <i>a priori</i> definierte Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss, entsprechend der Definition des sekundären unterstützenden Endpunkts, nur die Auswertung eines sogenannten Summenscores (engl.: <i>total score</i>) ein. Der Summenscore entspricht der Summe der Werte von sechs definierten Items (Items 1, 3, 5, 8, 9 und 10 aus der final validierten Fassung des Fragebogens), geteilt durch 24 (entspricht dem maximal erreichbaren Summenwert), multipliziert mit 100 (Transformation auf eine Skala von 0 bis 100). Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als zwei von sechs Items fehlen. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl der für die Bewertung erforderlichen Items nicht unterschritten wird, dann wird die Transformationsberechnung an den maximal erreichbaren Summenwert gemäß der Anzahl der in die Bewertung tatsächlich eingehenden Items angepasst. Fehlen mehr als zwei Items, kann der Summenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie REAL 3 wurde <i>post hoc</i> ein neuer Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) definiert, der die Auswertung der drei Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: <i>overall score</i>) umfasst und dadurch einen höheren Informationsgehalt trägt. Nach Algorithmus II wird durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items jeder Einzeldomäne und eine Umrechnung auf eine Skala von 0-100 Punkten, für jede Domäne ein Domänenscore angegeben. Der Gesamtscore entspricht dem Mittelwert der drei Domänenscores. Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt. Wenn Items fehlen, aber die Mindestanzahl der für die Bewertung einer Domäne erforderlichen Items nicht unterschritten wird, dann wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die tatsächlich in die Bewertung der Domäne einfließen, angepasst. Wenn ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden kann, dann wird kein Gesamtscore berechnet. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnung sind der Summenscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) nicht miteinander vergleichbar. Nach Abschluss der Hauptphase wurden für den Rest der Studie REAL 3 Ergebnisse für beide Algorithmen berichtet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-CTB ObsRO bei den Visiten zu Woche 26, 52, 104 und 156 erhoben. Auf eine Erhebung zur Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-CTB

Studie	Operationalisierung
	ObsRO nicht für therapie-naive Patienten vorgesehen ist. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 sind als sekundäre Endpunkte die Summenscore des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 bzw. Woche 52 zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit definiert. Der Summenscore (Algorithmus I) des GHD-CTB ObsRO zu späteren Untersuchungszeitpunkten sowie die Domänenscores und der Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO ab Woche 52 wurden <i>post hoc</i> analysiert. Für die vorliegende Bewertung wurde der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Domänenscores und des Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26, 52, 104 und 156 ermittelt. Der mit dem Algorithmus I berechnete Summenscore zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wird ergänzend dargestellt. Auf die Durchführung von Responderanalysen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Scores wurde verzichtet, da eine Erhebung des GHD-CTB ObsRO zu Baseline nicht vorgesehen war. Die Auswertung des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 erfolgte unter Verwendung eines ANOVA-Modells, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltet. Die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 52, 104 und 156 wurden mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltet, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Da das für die Auswertung ab Woche 52 verwendete MMRM die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Werte berücksichtigt, ist die Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte. Auf eine Imputation fehlender Werte wurde daher verzichtet.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Inhalte und die Bewertung des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens sind im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 (siehe oben) im Detail beschrieben. Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes, bevorzugt durch die gleiche Person, im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Eine Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens war im Studienprotokoll der REAL 4 nicht vorgesehen. Die Erhebung erfolgte nur in Ländern, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Jeweils 5 Patienten pro Behandlungsgruppe (aus Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen daher an der Erhebung des Fragebogens nicht teil und wurden in der Analyse des Endpunkts nicht berücksichtigt. Für die Auswertung des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens in der REAL 4-Studie wurde der Auswertungsalgorithmus II prädefiniert (im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 im Detail beschrieben), der die Auswertung der drei Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: <i>overall score</i>) umfasst und dem Vorgehen für die Auswertung der final validierten Fassung des Fragebogens entspricht [41]. Auf die Anwendung des in der Studie REAL 3 ursprünglich verwendeten Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) wurde verzichtet. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-CTB ObsRO bei den Visiten zu Woche 26 und 52 erhoben. Auf eine Erhebung zur Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-CTB ObsRO nicht für therapie-naive Patienten vorgesehen ist. <u>Analyse</u>

Studie	Operationalisierung
	Gemäß Studienprotokoll der REAL 4 sind die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 bzw. Woche 52 als explorative Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit definiert. Die prädefinierte Auswertung umfasst die Domänenscores und den Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO auf Basis des <i>on-treatment</i>-Beobachtungszeitraums mithilfe eines MMRM. Für die vorliegende Bewertung wurde der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Domänenscores und des Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26, und 52 ermittelt. Auf die Durchführung von Responderanalysen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Scores wurde verzichtet, da eine Erhebung des GHD-CTB ObsRO zu Baseline nicht vorgesehen war. Die Auswertung des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 und zu Woche 52 erfolgte mit einem MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf allen relevanten post-Baseline-Werten als abhängigen Variablen. Das MMRM beinhaltet die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Zur Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Patienten aus Ländern, die nicht an der Erhebung der PRO-Endpunkte teilnahmen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Da das verwendete MMRM die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Werte berücksichtigt, ist die Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte. Auf eine Imputation fehlender Werte wurde daher verzichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
REAL 4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Da für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse beider Algorithmen für alle Analysezeitpunkte berichtet werden, ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Therapiebelastung auf das Kind durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

REAL 4

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Therapiebelastung auf das Kind durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten des GHD-CTB ObsRO

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen GHD-CTB ObsRO in den Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des GHD-CTB ObsRO bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-CTB ObsRO (FAS, in-trial)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a				
Studie	Behandlung	Algorithmus II				Algorithmus I
		Gesamtscore	Physische Domäne	Domäne "Beeinträchtigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summenscore ^b
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	26 Wochen Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	12 (85,7)	12 (85,7)	12 (85,7)
	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	52 Wochen Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	13 (92,9)	13 (92,9)	11 (78,6)	12 (85,7)
	Somapacitan (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	104 Wochen Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
REAL 4	Somapacitan (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
	156 Wochen Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
	Somapacitan (N = 127)	99 (78,0)	107 (84,3)	105 (82,7)	103 (81,1)	-
	26 Wochen ^c Norditropin® (N = 63)	50 (79,4)	53 (84,1)	53 (84,1)	50 (79,4)	-
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	112 (88,2)	116 (91,3)	117 (92,1)	112 (88,2)	-
	Norditropin® (N = 63)	57 (90,5)	57 (90,5)	59 (93,7)	58 (92,1)	-

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a				
Studie	Behandlung	Algorithmus II				Algorithmus I
		Gesamtscore	Physische Domäne	Domäne "Beeinträchtigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summenscore ^b
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erhebungszeitpunkt						

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten; GHD-CTB ObsRO: *Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-Reported Outcome*; TB-CGHD-O: *Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer*; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl Patienten in der Analysepopulation; Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der Analysepopulation nicht eingeschlossen.

b: Die Rücklaufquoten für den Summenscore (Algorithmus I) werden nur für die Studie REAL 3 berichtet, da die Auswertung des Summenscore nur im Studienprotokoll der REAL 3 prädefiniert war.

c: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des GHD-CTB ObsRO bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-CTB ObsRO (FAS, in-trial)		Rücklaufquote (%) ^{a,b}					
Studie	Behandlung ^b	Algorithmus II				Algorithmus I	
		N ^c	Gesamt-score	Physische Domäne	Domäne "Beeinträchtigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summen-score ^d
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	14	11 (78,6)	11 (78,6)	12 (85,7)	12 (85,7)	12 (85,7)
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	14	11 (78,6)	13 (92,9)	13 (92,9)	11 (78,6)	12 (85,7)
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	14	11 (78,6)	13 (92,9)	13 (92,9)	11 (78,6)	12 (85,7)

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) ^{a,b}						
Studie	Erhebungs-zeitpunkt	Behandlung ^b	Algorithmus II				Algorithmus I	
			N ^c	Gesamt-score	Physische Domäne	Domäne "Beein-träch-tigung"	Domäne "Emotio-nales Wohl-befinden"	Summen-score ^d
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	
26 Wochen ^c	Somapacitan (N = 127)	124	99 (79,8)	107 (86,3)	105 (84,7)	103 (83,1)	-	
	Norditropin® (N = 63)	62	50 (80,6)	53 (85,5)	53 (85,5)	50 (80,6)	-	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	127	112 (88,2)	116 (91,3)	117 (92,1)	112 (88,2)	-	
	Norditropin® (N = 63)	63	57 (90,5)	57 (90,5)	59 (93,7)	58 (92,1)	-	

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N': Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil der der Patienten mit Beobachtung; GHD-CTB ObsRO: *Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-Reported Outcome*; TB-CGHD-O: *Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer*;

Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt;

b: Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der Analysepopulation nicht eingeschlossen.

c: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.

d: Die Rücklaufquoten für den Summenscore (Algorithmus I) werden nur für die Studie REAL 3 berichtet, da die Auswertung des Summenscores nur im Studienprotokoll der REAL 3 prädefiniert war.

Gemäß den Empfehlungen der ISPOR sollten im Rahmen einer Fremdeinschätzung bei Kindern bevorzugt Items eingesetzt werden, die direkt beobachtetes Verhalten bewerten, ohne eine Interpretation oder Schlussfolgerung (sog. „*Observational Measure*“) im Gegensatz zum

Versuch einer Interpretation bzw. Ableitung einer Aussage (im Sinne eines sog. „Proxy Measures“) [39]. Da der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen nach den Leitlinien der ISPOR entwickelt worden ist, sollten Endpunkterheber (Eltern bzw. Erziehungsberechtigte) gemäß Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens die Fragen nicht aufgrund dessen, was sie glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was sie gesehen haben oder Ihnen berichtet wurde, beantworten. Sofern die Endpunkterheber nichts Relevantes zur Beantwortung der Frage beobachtet hatten, sollten sie „Weiß nicht“ als Antwort ankreuzen. Bei der Auswertung des Fragebogens wurden „Weiß nicht“-Antworten jedoch als fehlend berücksichtigt. Wurde bei der Auswertung nach Algorithmus II mehr als ein Item in einer Domäne als fehlend berichtet, konnte der jeweilige Domänenscore trotz vollständig erfolgter Erhebung des Fragebogens nicht berechnet werden. In diesem Fall konnte der Gesamtscore (als Mittelwert der drei Domänenscores) ebenfalls nicht berechnet werden. Bei der Auswertung des Summenscore (Algorithmus I) durften maximal zwei der sechs Items fehlen, anderenfalls konnte der Summenscore nicht berechnet werden. Der GHD-CTB ObsRO folgt damit explizit einer Erhebung des tatsächlich beobachteten Verhaltens (*Observational Measure*) und liefert dadurch eine validere Datengrundlage. Dieses konservative Vorgehen begünstigt jedoch das Auftreten von fehlenden Werten bei einigen Patienten trotz vollständig erfolgter Erhebung.

Nichtsdestotrotz liegen in der Studie REAL 3 zu jedem Erhebungszeitpunkt durchgehend für mindestens 78,6 % der untersuchten Patienten Daten aus allen Domänen sowie dem Gesamtscore für die Analyse vor (Tabelle 4-42). Die Rücklaufquoten zum letzten Erhebungszeitpunkt betragen, bezogen auf die tatsächlich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten, mindestens 92,9 % (Tabelle 4-43). Etwaige Schwankungen bei den Rücklaufquoten sind auf die vergleichsweise geringe Gesamtanzahl der Patienten in der Analysepopulation der Studie REAL 3 zurückzuführen (sodass das Fehlen einzelner Patienten prozentual viel stärker ins Gewicht fällt). Dieser Umstand führt jedoch zu keiner relevanten Verzerrung und mindert nicht die Aussagekraft der Ergebnisse.

In der Studie REAL 4 nahmen insgesamt 10 randomisierte Patienten (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) an der Erhebung des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Diese Patienten sind in der Analysepopulation nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen führt zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Ursache für das Fehlen der Werte unabhängig von den eigentlich fehlenden Werten ist. Entsprechend dem bisherigen Vorgehen des IQWiG in einem vergleichbaren Fall wird der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten auf Patienten aus den Ländern bezogen, für die eine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache vorliegt (Tabelle 4-42; Tabelle 4-43) [82]. Auf Grundlage dieser Auswertungspopulation liegen die Rücklaufquoten stets bei mindestens 78 % in beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-42). Zudem ist zu berücksichtigen, dass einige Patienten aufgrund von COVID-19-Beschränkungen nicht an der Visite zu Woche 26 in der Studie REAL 4 teilnehmen konnten. Auch dies führt zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Ursache für das Fehlen der Werte unabhängig von den eigentlich fehlenden Werten ist. Bezogen auf die Anzahl der tatsächlich untersuchten Patienten für jeden Analysezeitpunkt liegen für mindestens 79,8 % der Patienten Ergebnisse zu den Domänenscores und dem Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO vor (Tabelle 4-43).

Die Rücklaufquoten für den GHD-CTB ObsRO liegen in beiden Studien bei deutlich über 70 %. Damit haben die Ergebnisse zum Endpunkt GHD-CTB ObsRO in beiden Studien eine hohe Validität und können für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zudem wurde in der Auswertung in beiden Studien ein MMRM verwendet, welches die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Informationen berücksichtigt, so dass die Ergebnisse der Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte sind.

Ergebnisse der Hauptanalyse

Die Ergebnisse der Hauptanalyse für die Scores (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO aus beiden Studien REAL 3 und REAL 4 befinden sich in Tabelle 4-44. Die Ergebnisse für den Summenscore (Algorithmus I) aus der Studie REAL 3 werden im Anhang 4-F ergänzend dargestellt. Eine grafische Darstellung der durchschnittlichen Werte des jeweiligen Scores im Studienverlauf wird für die Studie REAL 3 in Abbildung 4-41 bis Abbildung 4-44 und für die Studie REAL 4 in Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-47 präsentiert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Scores (Algorithmus II) des GHD-CTB ObsRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI]
Gesamtscore								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	6,10 (6,9)	6,11 (2,6)	-6,81 [-14,71; 1,10]	-0,71 [-1,52; 0,11]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	12,75 (11,3)	12,92 (2,9)	0,0898	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	3,47 (5,8)	3,54 (2,4)	-6,88 [-14,07; 0,31]	-0,70 [-1,51; 0,11]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	9,79 (11,5)	10,43 (2,7)	0,0602	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	5,13 (6,5)	6,14 (2,5)	-0,23 [-7,78; 7,33]	-0,17 [-0,98; 0,63]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	6,44 (8,2)	6,36 (2,8)	0,9519	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	5,34 (7,9)	5,40 (2,6)	-8,87 [-16,74; -1,01]	-0,75 [-1,59; 0,08]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	15,09 (16,3)	14,27 (2,9)	0,0279	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	99 (78,0)	11,84 (10,5)	12,24 (1,1)	-1,71 [-5,42; 1,99]	-0,21 [-0,55; 0,14]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	50 (79,4)	14,16 (12,7)	13,95 (1,5)	0,3631	

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI]
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	112 (88,2)	10,42 (9,7)	10,69 (1,0)	-2,39 [-5,69; 0,91]	-0,22 [-0,54; 0,10]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	57 (90,5)	12,67 (10,8)	13,08 (1,4)	0,1552	
Physische Domäne								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	5,36 (8,1)	5,17 (2,4)	-7,23 [-14,60; 0,15]	-0,70 [-1,51; 0,11]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	11,93 (10,3)	12,39 (2,7)	0,0546	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	4,46 (6,2)	4,71 (3,0)	-9,59 [-18,21; -0,96]	-0,70 [-1,48; 0,08]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	14,42 (18,8)	14,29 (3,1)	0,0301	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	6,89 (11,0)	7,47 (3,5)	0,35 [-9,97; 10,68]	0,13 [-0,68; 0,93]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	5,68 (6,5)	7,12 (3,7)	0,9451	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	3,85 (8,3)	3,61 (3,0)	-15,17 [-24,09; -6,25]	-1,18 [-2,05; - 0,31]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	18,18 (14,9)	18,78 (3,2)	0,0014	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	107 (84,3)	13,55 (12,6)	13,51 (1,3)	-2,73 [-7,09; 1,63]	-0,21 [-0,54; 0,12]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	53 (84,1)	16,31 (14,9)	16,24 (1,8)	0,2184	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	116 (91,3)	11,31 (11,3)	11,58 (1,1)	-2,89 [-6,80; 1,02]	-0,24 [-0,56; 0,08]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	57 (90,5)	14,29 (14,0)	14,47 (14,0)	0,1466	
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	10,71 (14,1)	10,94 (4,3)	-7,45 [-20,33; 5,42]	-0,42 [-1,20; 0,36]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	12 (85,7)	18,40 (21,4)	18,39 (4,7)	0,2499	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	5,95 (13,3)	6,15 (4,2)	-9,62 [-22,30; 3,05]	-0,51 [-1,31; 0,29]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	6,15 (4,2)	15,77 (4,7)	0,1334	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	4,76 (6,7)	4,98 (3,3)	-3,94 [-13,84; 5,97]	-0,44 [-1,24; 0,35]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	9,09 (12,0)	8,91 (3,7)	0,4275	

GHD-CTB ObsRO (FAS, in-trial)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI]
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	5,45 (9,2)	5,27 (4,2)	-10,93 [-23,59; 1,72]	-0,66 [-1,48; 0,17]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	17,42 (24,0)	16,21 (4,6)	0,0886	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	103 (81,1)	17,79 (18,2)	17,96 (1,8)	1,15 [-5,00; 7,30]	0,03 [-0,31; 0,36]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	50 (79,4)	17,32 (19,3)	16,81 (2,5)	0,7117	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	112 (88,2)	15,01 (17,4)	15,38 (1,8)	-3,53 [-9,49; 2,43]	-0,18 [-0,50; 0,14]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	58 (92,1)	18,36 (20,4)	18,91 (2,4)	0,2435	
Domäne "Beeinträchtigung"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	2,23 (6,8)	2,12 (3,2)	-3,46 [-12,83; 5,90]	-0,45 [-1,24; 0,33]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	12 (85,7)	5,73 (8,2)	5,58 (3,4)	0,4603	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	0,00 (0,0)	-0,06 (2,3)	-10,45 [-17,10; -3,80]	-0,98 [-1,78; - 0,18]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	10,58 (15,1)	10,39 (2,4)	0,0027	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	3,13 (8,0)	3,25 (2,2)	-2,26 [-8,83; 4,30]	-0,16 [-0,95; 0,63]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	4,55 (8,9)	5,52 (2,4)	0,4907	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	6,73 (11,0)	6,67 (2,5)	-4,32 [-11,60; 2,97]	-0,23 [-1,04; 0,57]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	9,66 (13,5)	10,99 (2,6)	0,2382	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	105 (82,7)	5,69 (9,7)	5,78 (1,0)	-3,77 [-7,25; -0,30]	-0,36 [-0,69; - 0,02]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	53 (84,1)	9,47 (12,1)	9,55 (1,4)	0,0336	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	117 (92,1)	4,97 (7,7)	5,16 (0,8)	-1,28 [-3,88; 1,33]	-0,18 [-0,49; 0,14]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	59 (93,7)	6,43 (9,2)	6,44 (1,1)	0,3345	

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI]
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (engl.: <i>standard error of mean</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CTB ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-Reported Outcome</i>; TB-CGHD-O: <i>Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer</i>; ANOVA: <i>Analysis of Variance</i>; MMRM: <i>mixed model for repeated measurements</i>; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden. P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Behandlungsunterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau; REAL 3: Die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 wurden mit einem ANOVA untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete. Die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 52, 104 und 156 wurden mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. REAL 4: Die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 bzw. Woche 52 wurden mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und wurden in der Analysepopulation nicht eingeschlossen. <i>A priori</i>-Analyse								

REAL 3

In der Studie REAL 3 wurde der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen nach 26, 52, 104 und 156 Wochen Behandlung erhoben. Es erfolgte keine Erhebung zu Baseline, weil der Fragebogen nicht für therapienaive Patienten vorgesehen ist.

Der Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO war im Studienverlauf durchgehend niedriger in der Somapacitan-Gruppe als in der Norditropin®-Gruppe, was auf eine geringere Belastung der Patienten durch die Therapie hindeutet (Abbildung 4-41). Zu Woche 52 (MWD [95 %-KI]: -6,88 [-14,07; 0,31]; $p = 0,0602$) zeigte sich ein deutlicher numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Somapacitan, allerdings erreichte der Behandlungsunterschied im Gesamtscore keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-44). Zum letzten Analysezeitpunkt der Studie REAL 3 zu Woche 156 wurde im Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO ein statistisch signifikanter Vorteil für Somapacitan (MWD [95 %-KI]: -8,87 [-16,74; -1,01]; $p = 0,0279$) beobachtet, was auf eine signifikant reduzierte Therapiebelastung der Patienten unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber einmal täglichem Norditropin® hinweist.

In der Physischen Domäne wurden im Studienverlauf ähnliche durchschnittliche Werte wie im Gesamtscore festgestellt (Abbildung 4-42). Nach 52 Wochen war der Behandlungsunterschied

statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -9,59 [-18,21; -0,96]; **p = 0,0301**) zum Vorteil von Somapacitan. Zum letzten Analysezeitpunkt zu Woche 156 erreichte der Unterschied ebenfalls eine statistische Signifikanz (MWD [95 %-KI]: -15,17 [-24,09; -6,25]; **p = 0,0014**) zum Vorteil von Somapacitan. Das Konfidenzintervall des Hedges' g (Hedges' g [95 %-KI]: -1,18 [-2,05; -0,31]) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis +0,2 und bedeutet damit einen **Vorteil für Somapacitan gegenüber Norditropin® hinsichtlich der Verringerung der Therapiebelastung von klinisch relevantem Ausmaß**.

Der Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ war im Studienverlauf durchgehend niedriger unter Somapacitan als unter Norditropin® (Abbildung 4-43). Zwar erreichte der Behandlungsunterschied zu keinem Analysezeitpunkt eine statistische Signifikanz, dennoch ließ sich insbesondere zum letzten Analysezeitpunkt Woche 156 eine relevante numerische Verringerung der Therapiebelastung (MWD [95 %-KI]: -10,93 [-23,59; 1,72]; p = 0,0886) unter der Behandlung mit Somapacitan beobachten (Tabelle 4-44).

In der Domäne "Beeinträchtigung" zeigte sich im Studienverlauf durchgehend eine geringere Therapiebelastung unter Somapacitan als unter Norditropin® (Abbildung 4-44). Der Behandlungsunterschied erreichte zu Woche 52 statistische Signifikanz (MWD [95 %-KI]: -10,45 [-17,10; -3,80]; **p = 0,0027**) zugunsten von Somapacitan (Tabelle 4-44). Das zum Hedges' g korrespondierende Konfidenzintervall (Hedges' g [95 %-KI]: -0,98 [-1,78; -0,18]) überschreitet dabei nur knapp die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit liegt die beobachtete Effektstärke nur knapp unterhalb eines als klinisch relevant einzuschätzenden Behandlungseffekts.

Die im Studienprotokoll der REAL 3 prädefinierte Auswertung des Summenscore (Algorithmus I) lieferte im Studienverlauf ähnliche Ergebnisse und deutet auf eine insgesamt geringere Belastung der Patienten unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber einmal täglichem Norditropin hin (Anhang 4-F).

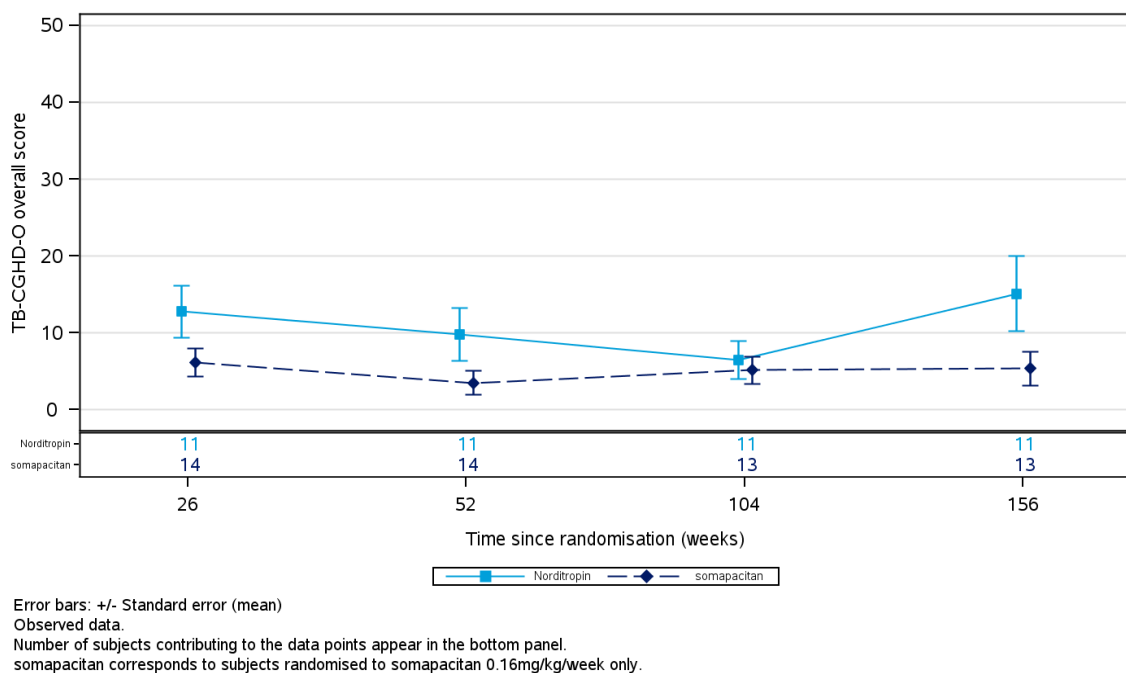


Abbildung 4-41: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

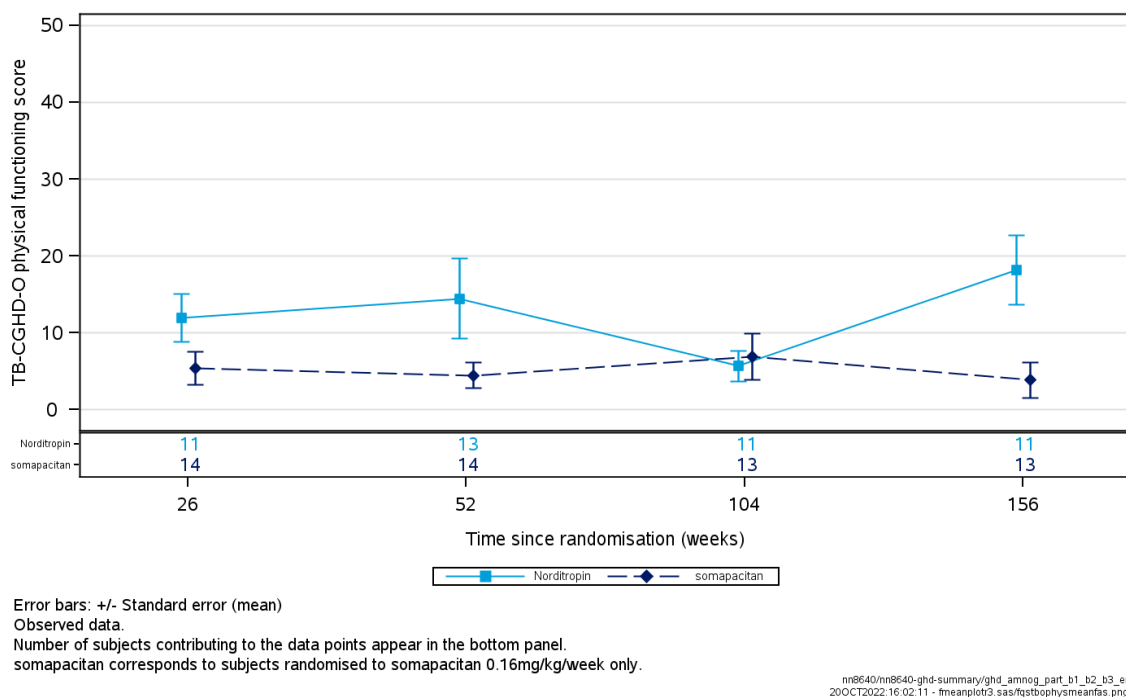


Abbildung 4-42: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

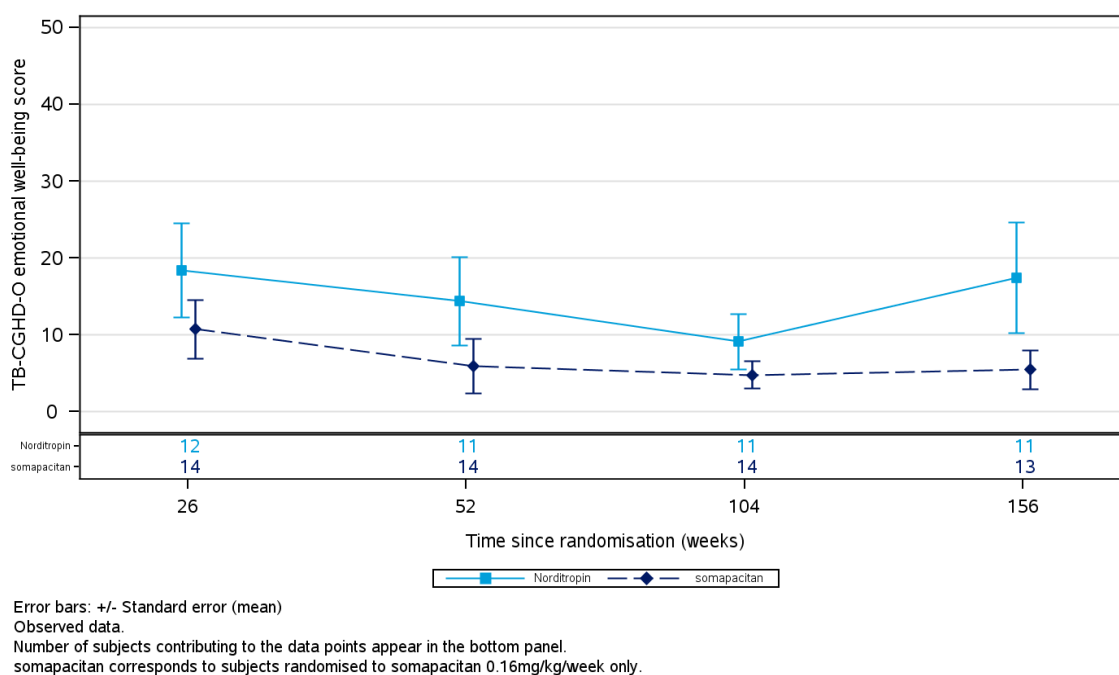


Abbildung 4-43: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

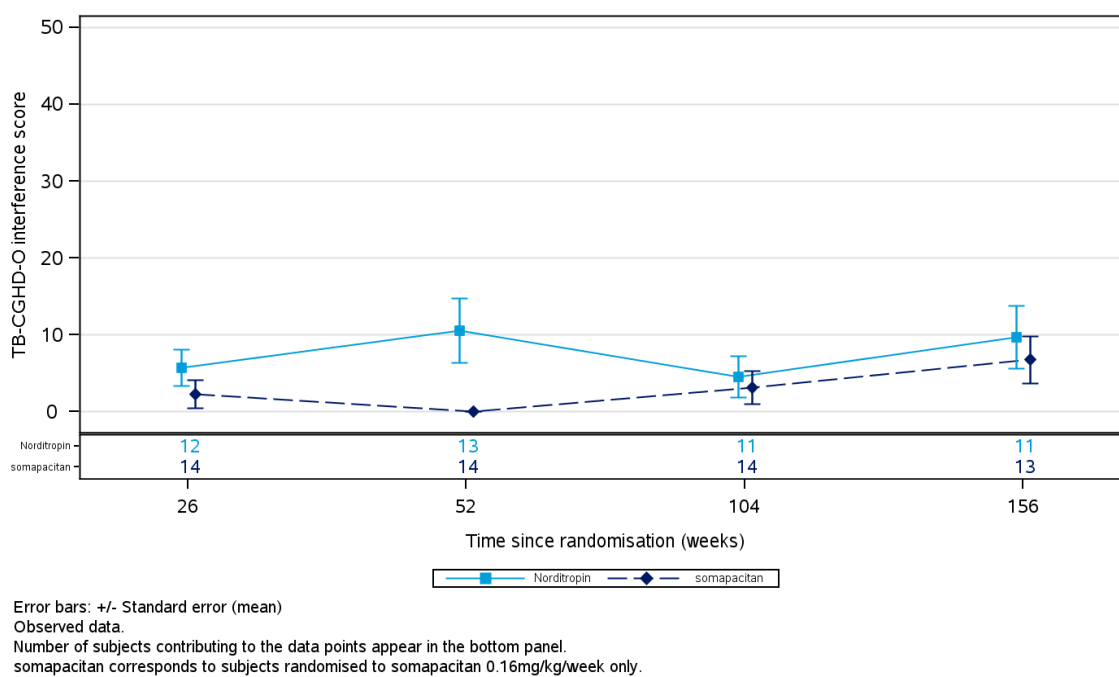


Abbildung 4-44: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 3 (FAS, *in-trial*)

REAL 4

In der Studie REAL 4 wurde der Fragebogen GHD-CTB ObsRO nach 26 und 52 Wochen der Behandlung in allen Ländern erhoben, für die eine validierte Fassung des Fragebogens zur Verfügung stand.

Der Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO in der Somapacitan-Gruppe war durchgehend niedriger als in der Norditropin®-Gruppe (Abbildung 4-45). Zwar erreichte der Behandlungsunterschied nach 52 Wochen (MWD [95 %-KI]: -2,39 [-5,69; 0,91]; $p = 0,1552$) keine statistische Signifikanz, dennoch deuten die Ergebnisse auf eine numerisch verringerte Therapiebelastung unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber dem einmal täglichen Norditropin® hin (Tabelle 4-44).

Ähnlich zum Gesamtscore zeigte der Score der Physischen Domäne durchgehend niedrigere Werte in der Somapacitan-Gruppe als in der Norditropin®-Gruppe an (Abbildung 4-46). Der Behandlungsunterschied nach 52 Wochen (MWD [95 %-KI]: -2,89 [-6,80; 1,02]; $p = 0,1466$) erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-44).

In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ wurde nach 52 Wochen Behandlung ein numerischer Vorteil (MWD [95 %-KI]: -3,53 [-9,49; 2,43]; $p = 0,2435$) für Somapacitan gegenüber Norditropin® beobachtet (Tabelle 4-44; Abbildung 4-47).

In der Domäne „Beeinträchtigung“ zeigte sich nach 26 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil (MWD [95 %-KI]: -3,77 [-7,25; -0,30]; $p = \mathbf{0,0336}$) unter der Behandlung mit Somapacitan gegenüber der Behandlung mit Norditropin® (Tabelle 4-44; Abbildung 4-48). Das zum Hedges' g korrespondierende Konfidenzintervall (Hedges' g [95 %-KI]: -0,36 [-0,69; -0,02]) lag dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis +0,2. Nach 52 Wochen Behandlung war der Unterschied (MWD [95 %-KI]: -1,28 [-3,88; 1,33]; $p = 0,3345$) zwar nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch weiterhin einen numerischen Vorteil für Somapacitan an.

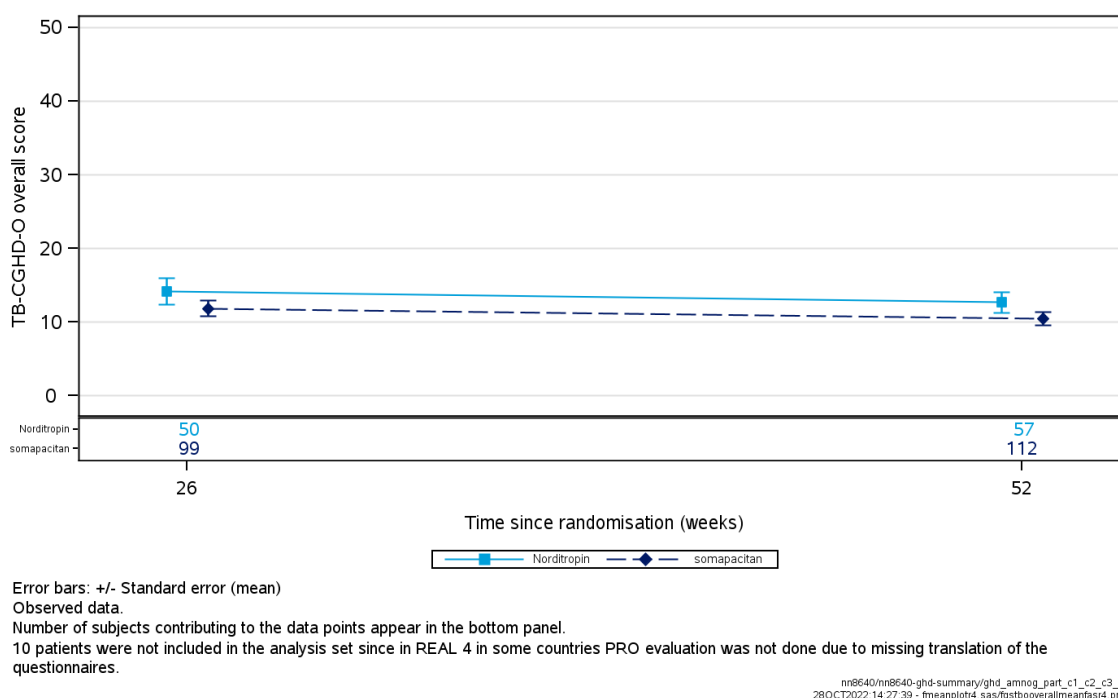


Abbildung 4-45: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

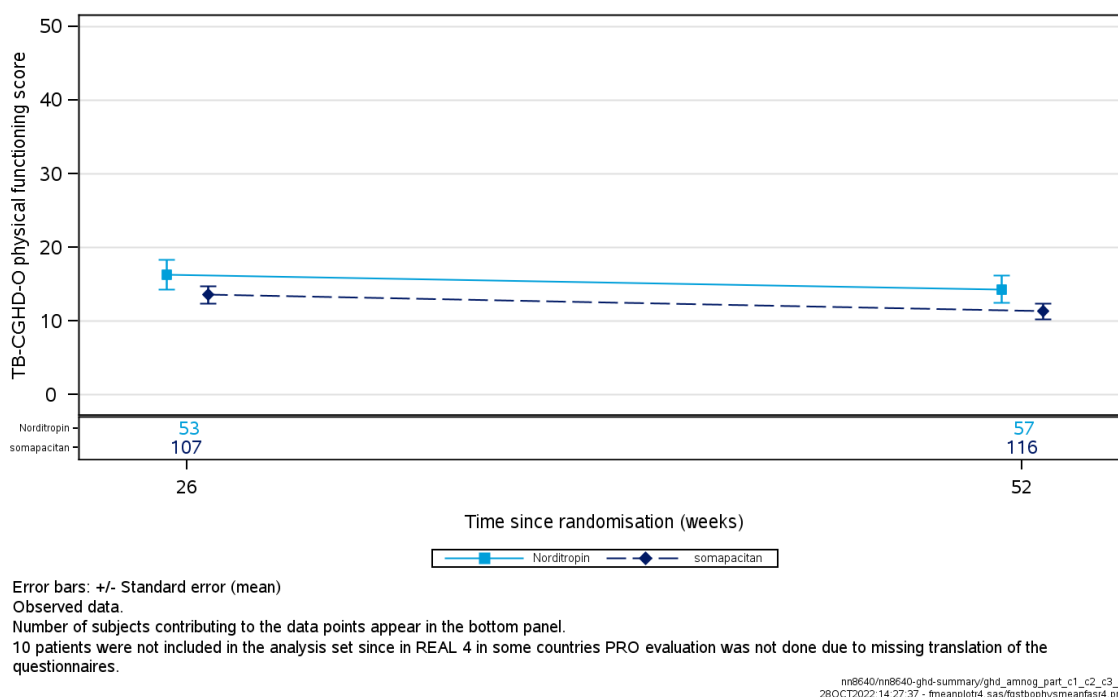


Abbildung 4-46: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

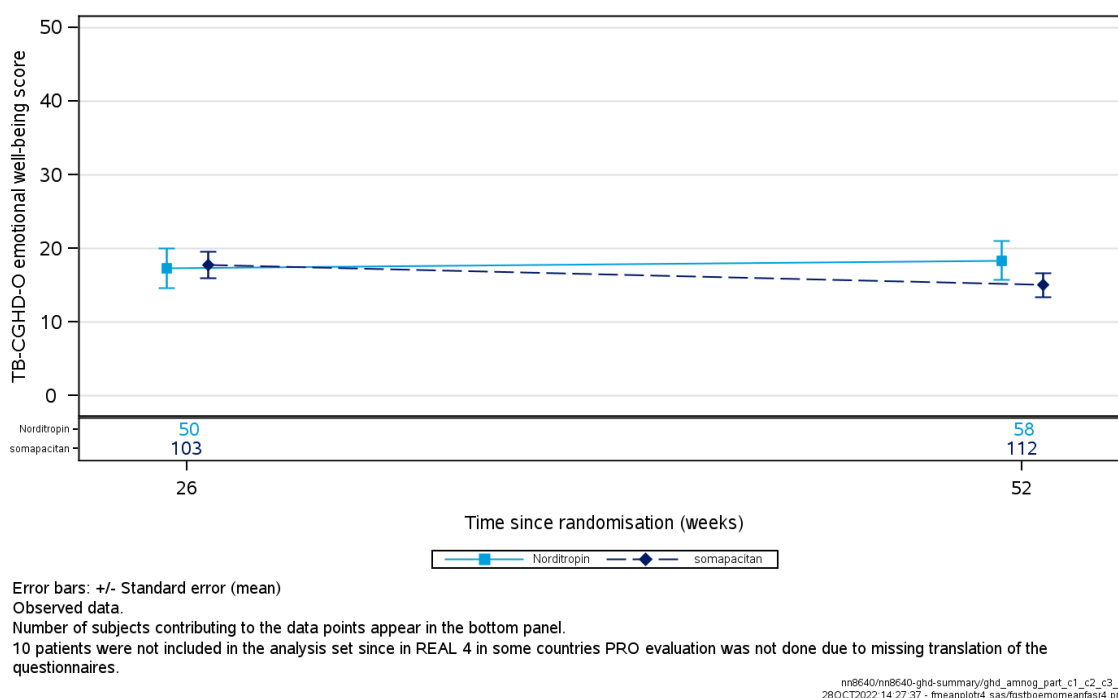


Abbildung 4-47: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

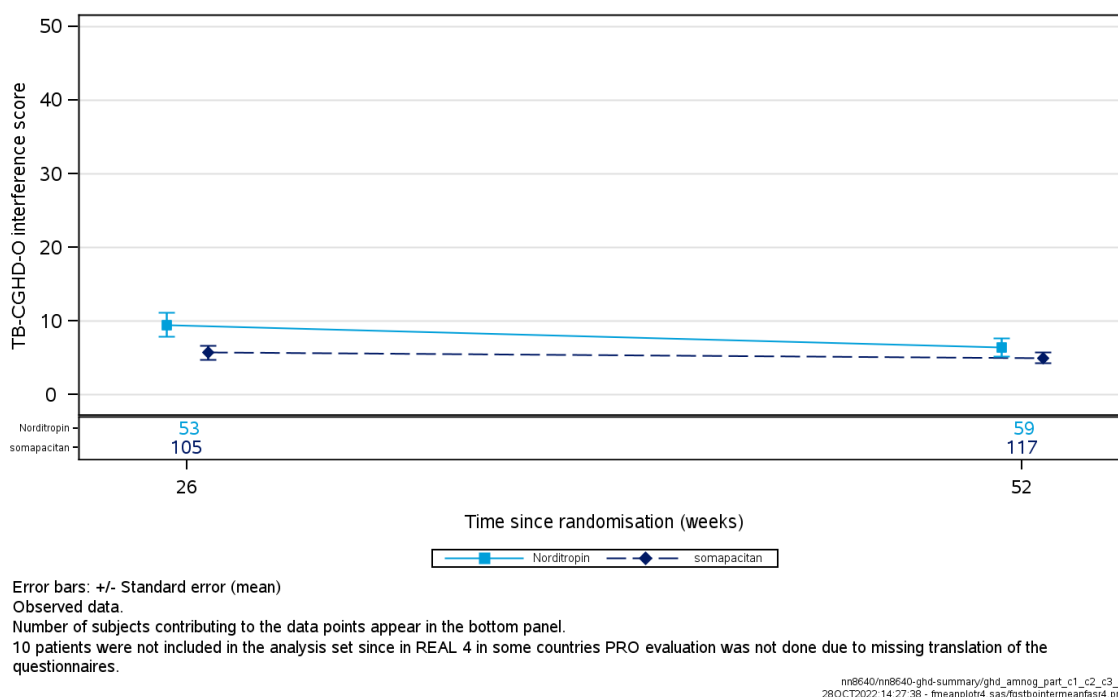


Abbildung 4-48: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf der Studie REAL 4 (FAS, *in-trial*)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.4.1 Meta-Analyse

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 im Endpunkt GHD-CTB ObsRO sind in Tabelle 4-45 dargestellt. Die zugehörigen Forest Plots befinden sich in Abbildung 4-49 bis Abbildung 4-56. Eine grafische Darstellung der gepoolten durchschnittlichen Werte des jeweiligen Scores im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 4-57 bis Abbildung 4-60 gezeigt. Die Heterogenität der Studien REAL 3 und REAL 4 ist bis auf die Analyse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen ($I^2 = 85\%$; $p = 0,032$) nicht statistisch signifikant. Der Forest Plot zur Meta-Analyse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (Abbildung 4-55) zeigt, dass die Effekte in beiden Studien gleichgerichtet sind, so dass zumindest eine qualitative Aussage möglich ist. Folglich sind die Ergebnisse der Einzelstudien REAL 3 und REAL 4 im Endpunkt GHD-CTB ObsRO für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet. Für die Gesamtaussage zum Endpunkt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen.

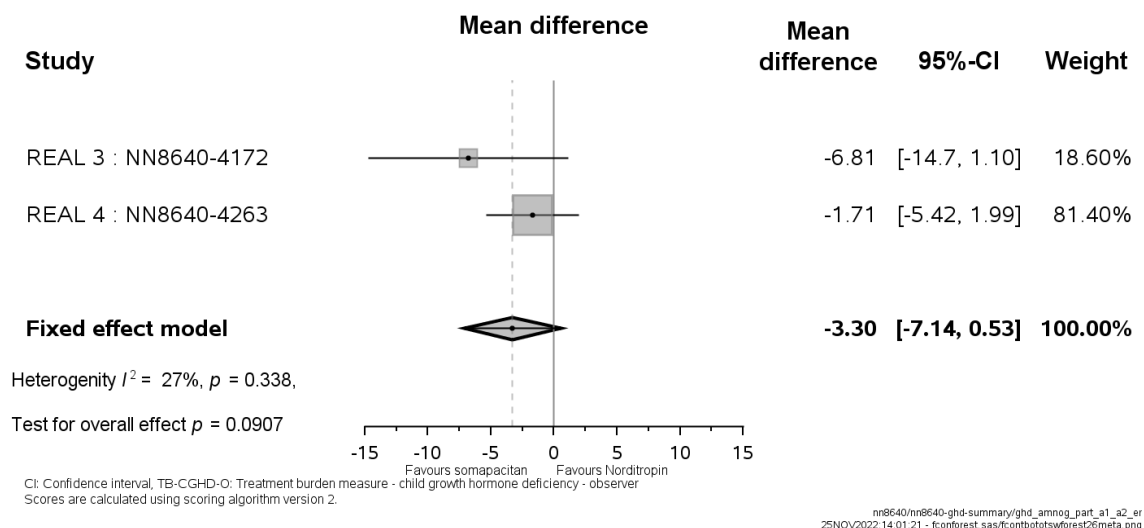


Abbildung 4-49: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

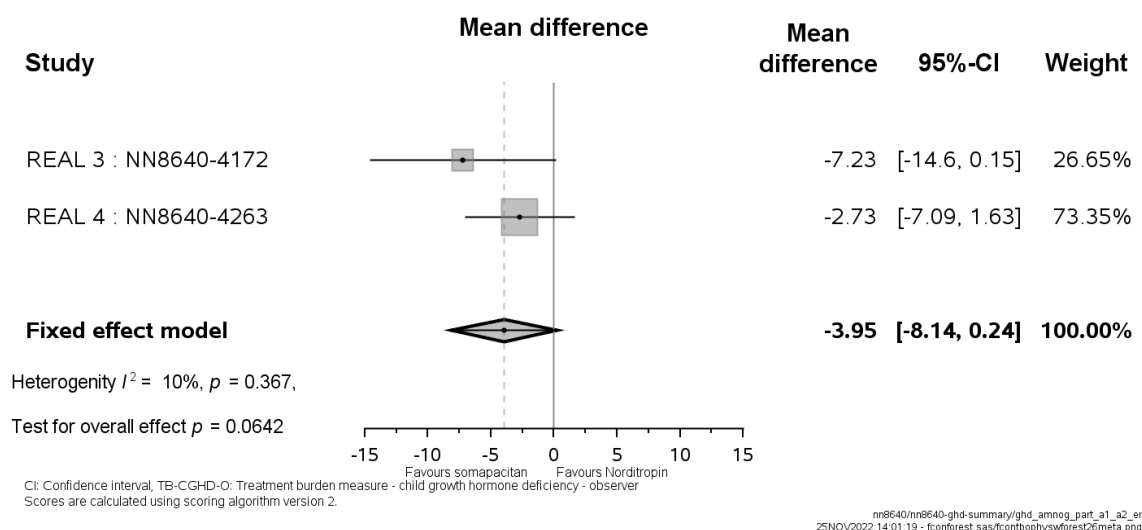


Abbildung 4-50: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

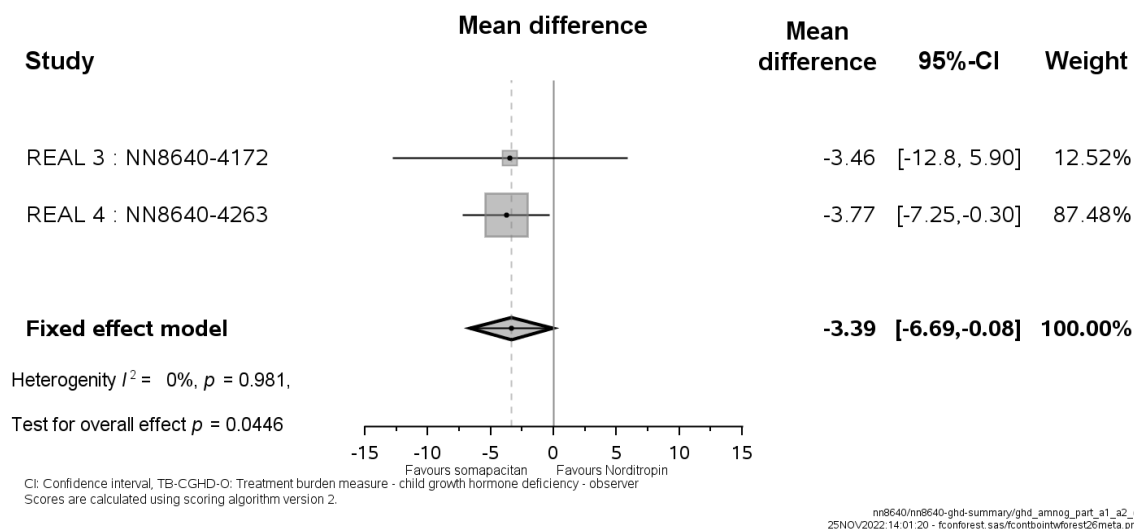


Abbildung 4-51: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

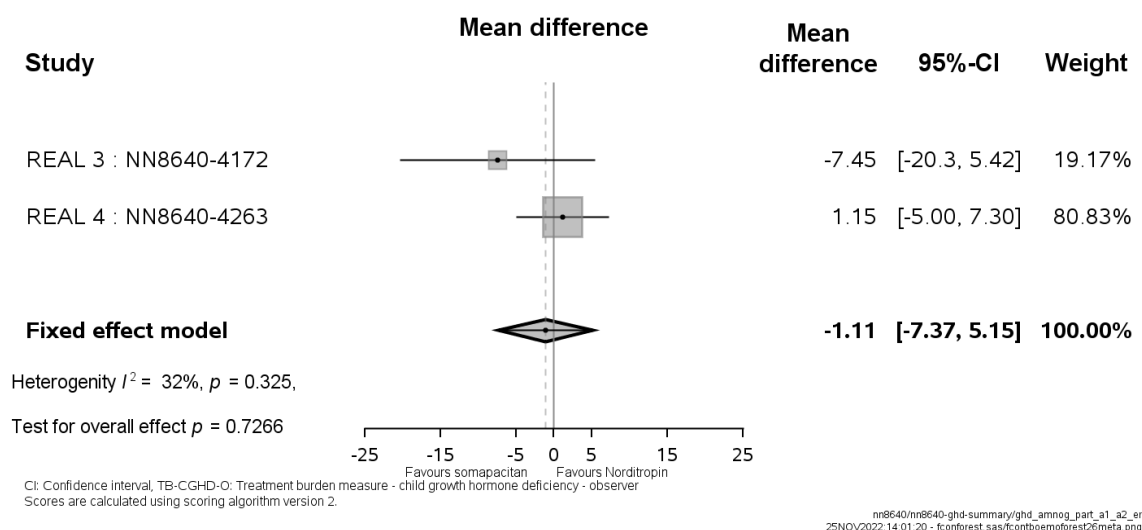


Abbildung 4-52: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin[®]

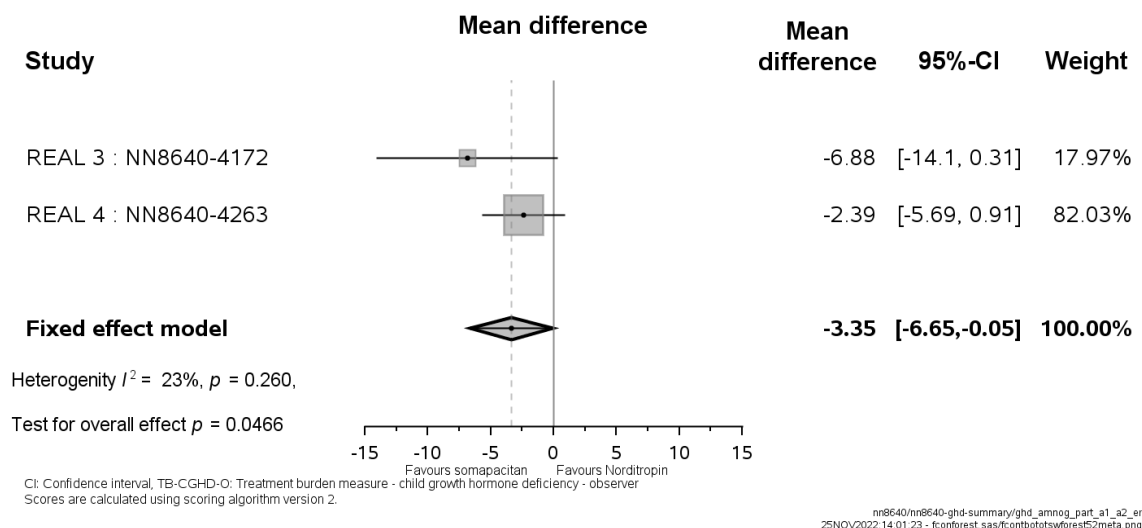


Abbildung 4-53: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin[®]

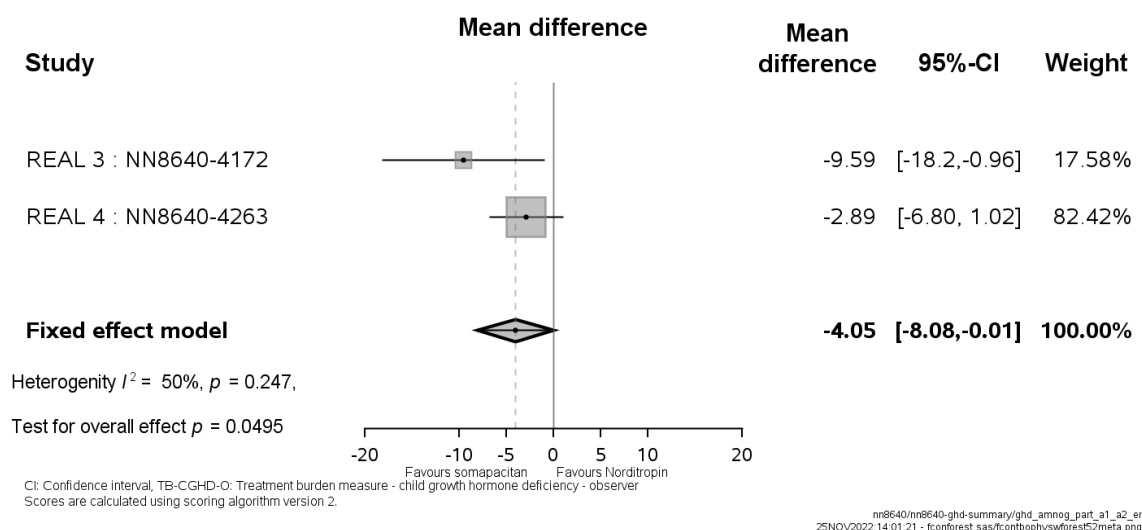


Abbildung 4-54: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

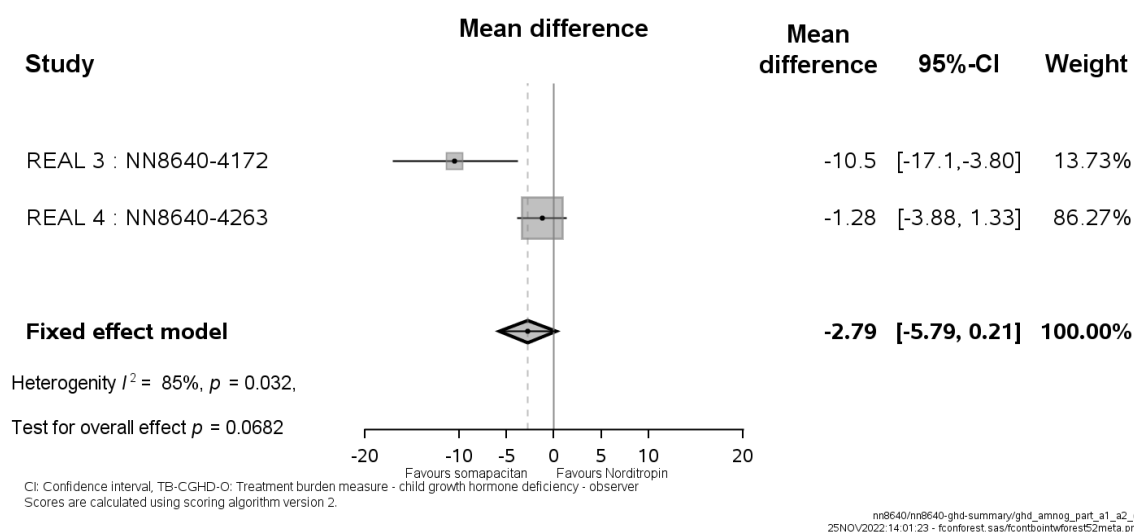


Abbildung 4-55: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

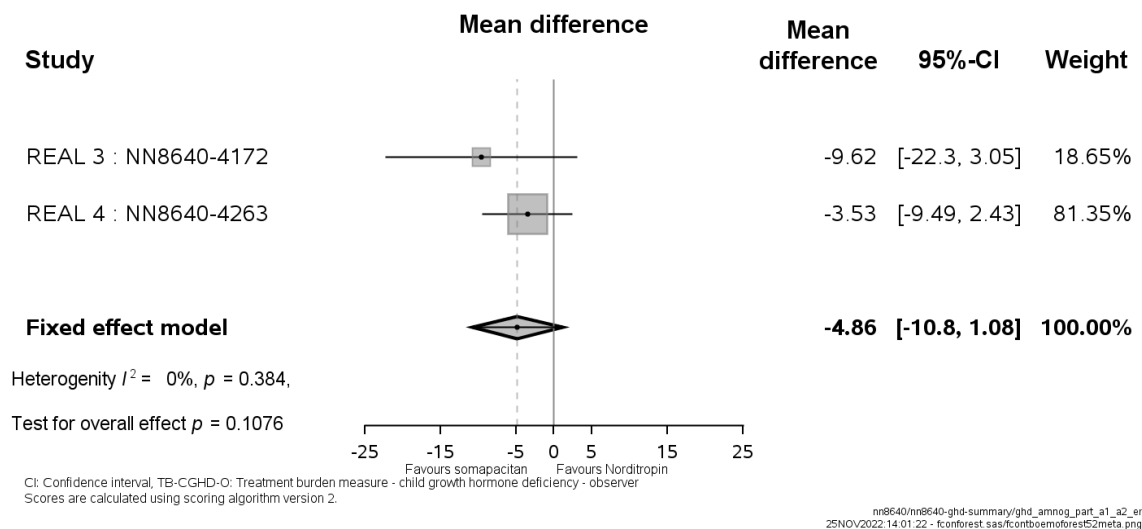


Abbildung 4-56: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen (FAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ aus der Meta-Analyse

GHD-CTB ObsRO (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
Gesamtscore								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	113 (80,1)	11,12 (10,3)	10,90 (0,9)	-3,30 [-7,14; 0,53]	-0,25 [-0,56; 0,06]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	61 (79,2)	13,91 (12,4)	14,20 (1,7)	0,0907	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	126 (89,4)	9,65 (9,5)	9,60 (0,8)	-3,35 [-6,65; -0,05]	-0,25 [-0,55; 0,04]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	68 (88,3)	12,21 (10,9)	12,95 (1,4)	0,0466	
Physische Domäne								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	121 (85,8)	12,60 (12,4)	12,24 (1,1)	-3,95 [-8,14; 0,24]	-0,23 [-0,53; 0,08]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	64 (83,1)	15,56 (14,2)	16,20 (1,8)	0,0642	

GHD-CTB ObsRO (FAS, in-trial)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %- KI]
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	130 (92,2)	10,58 (11,0)	10,41 (0,9)	-4,05 [-8,08; -0,01]	-0,30 [-0,59; -0,01]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	70 (90,9)	14,32 (14,9)	14,45 (1,8)	0,0495	
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	117 (83,0)	16,94 (17,9)	16,61 (1,6)	-1,11 [-7,37; 5,15]	-0,03 [-0,34; 0,28]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	62 (80,5)	17,53 (19,5)	17,71 (2,7)	0,7266	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	126 (89,4)	14,00 (17,2)	13,97 (1,5)	-4,86 [-10,81; 1,08]	-0,20 [-0,50; 0,09]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	69 (89,6)	17,73 (20,1)	18,84 (2,6)	0,1076	
Domäne "Beeinträchtigung"								
REAL 3 + REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	119 (84,4)	5,29 (9,4)	5,33 (0,8)	-3,39 [-6,69; -0,08]	-0,34 [-0,65; -0,04]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	65 (84,4)	8,78 (11,5)	8,71 (1,5)	0,0446	
52 Wochen	Somapacitan (N = 141)	-	-	131 (92,9)	4,44 (7,4)	4,36 (0,7)	-2,79 [-5,79; 0,21]	-0,32 [-0,60; -0,03]
	Norditropin® (N = 77)	-	-	72 (93,5)	7,18 (10,5)	7,15 (1,3)	0,0682	
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (engl.: <i>standard error of mean</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-CTB ObsRO: <i>Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure Observer-Reported Outcome</i>; TB-CGHD-O: <i>Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer</i>; MMRM: <i>mixed model for repeated measurements</i>; Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden. P-Wert: p-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Behandlungsunterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau; Für die gepoolte Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 wurden die Scores des GHD-CTB ObsRO zu Woche 26 bzw. Woche 52 mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Studienzugehörigkeit, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltet, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und wurden in der Analysepopulation nicht eingeschlossen. Post hoc-Analyse								

Die gepoolte Analyse der beiden Studien (Tabelle 4-45) zeigte im Gesamtscore einen Vorteil für die Behandlung mit Somapacitan. Der Gesamteffekt erreichte nach 52 Wochen statistische Signifikanz (**MWD [95 %-KI]: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466**) (Abbildung 4-53).

Ähnlich zum Gesamtscore wurde auch in der Physischen Domäne nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Somapacitan (**MWD [95 %-KI]: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495**) beobachtet (Abbildung 4-54).

In der Domäne „Beeinträchtigung“ wird der gepoolte Effektschätzer nach 52 Wochen aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität der Studienergebnisse (Abbildung 4-55) nicht betrachtet. Auf Ebene der Einzelstudien liegen jedoch gleichgerichtete Effekte vor (Abbildung 4-55) und die gepoolte Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 zum vorhergehenden Untersuchungszeitpunkt nach 26 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Somapacitan (**MWD [95 %-KI]: -3,39 [-6,69; -0,08]; p = 0,0446**) an (Abbildung 4-51).

In der Domäne "Emotionales Wohlbefinden" ist in der Meta-Analyse nach 52 Wochen der Gesamteffekt knapp nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch einen deutlichen numerischen Unterschied (MWD [95 %-KI]: -4,86 [-10,81; 1,08]; p = 0,1076) zugunsten von Somapacitan an (Abbildung 4-56).

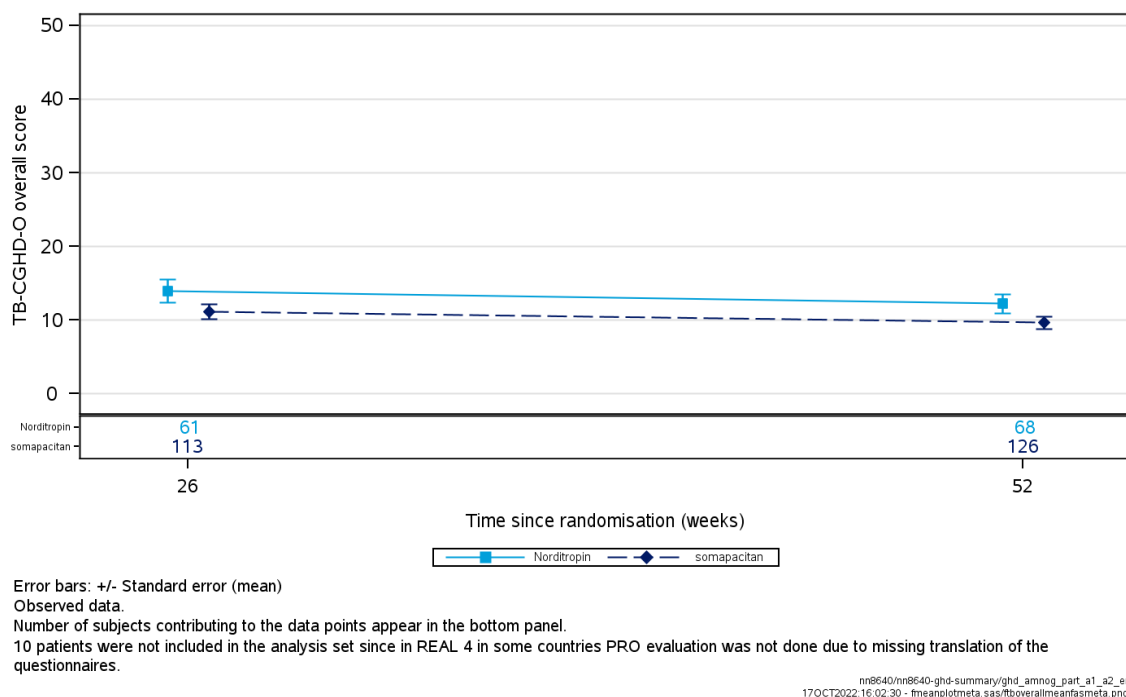


Abbildung 4-57: Ergebnisse des Gesamtscore des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

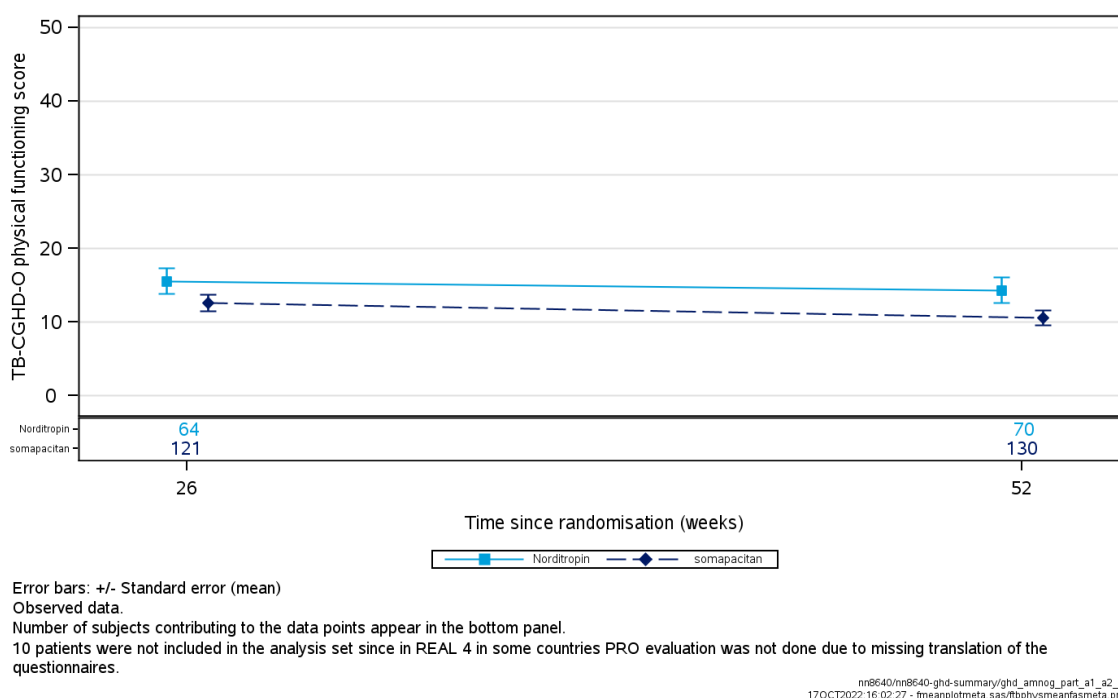


Abbildung 4-58: Ergebnisse des Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

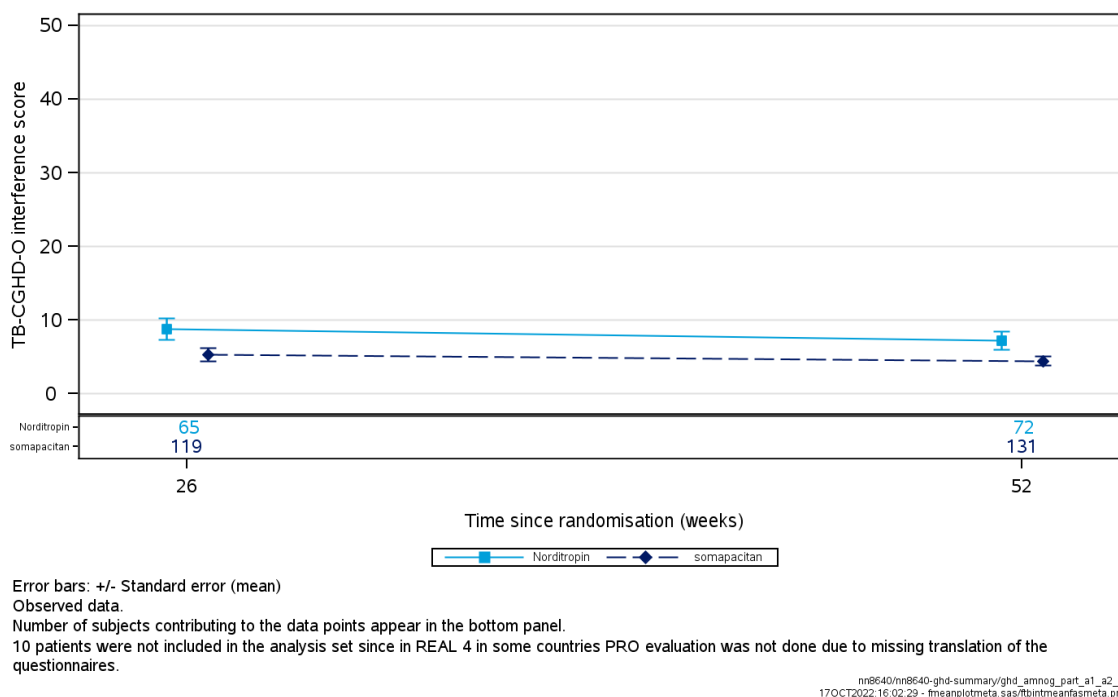


Abbildung 4-59: Ergebnisse des Domänenscore "Beeinträchtigung" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

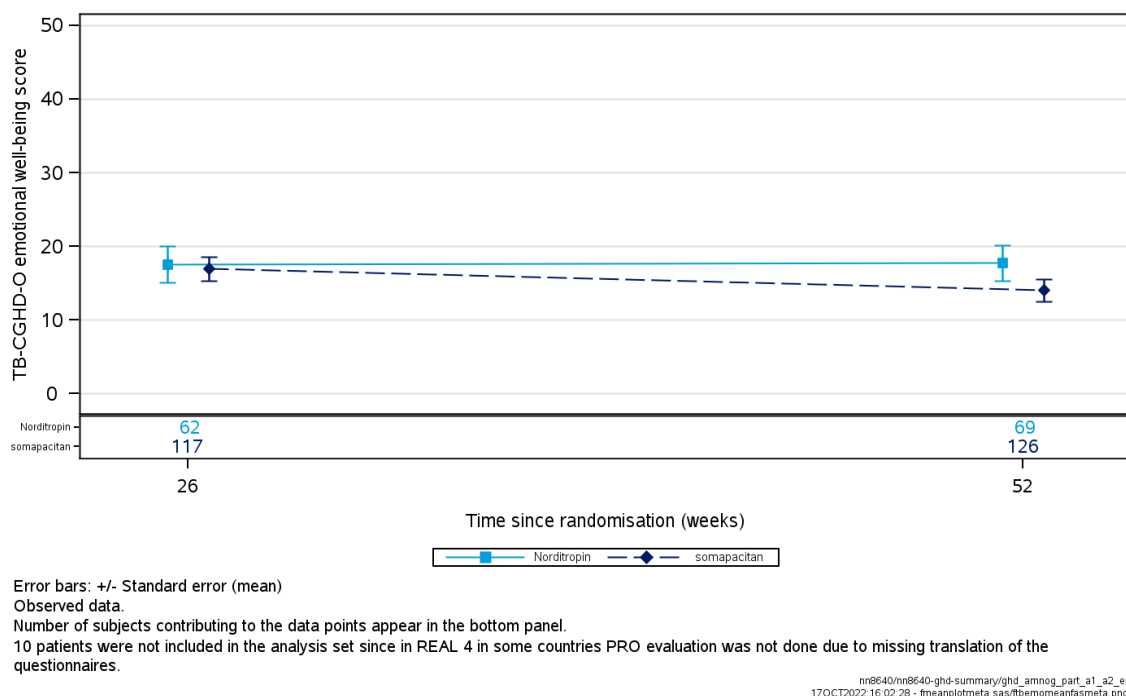


Abbildung 4-60: Ergebnisse des Domänenscore "Emotionales Wohlbefinden" des GHD-CTB ObsRO im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 aus den gepoolten Daten der Studie REAL 3 und REAL 4 (FAS, *in-trial*)

Zusammenfassende Bewertung

In der Meta-Analyse der beiden Studien wurden nach 52 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan gegenüber Norditropin® im Gesamtscore und dem Score der Physischen Domäne des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens festgestellt (Tabelle 4-45). Nach 52 Wochen war der Behandlungsunterschied in der Domäne "Emotionales Wohlbefinden" zwar nicht signifikant, allerdings zeigten sich deutliche numerische Vorteile für Somapacitan. In der Domäne „Beeinträchtigung“ lagen auf Ebene der Einzelstudien signifikant heterogene, jedoch gleichgerichtete Effekte vor. Obwohl der Effekt in der Studie REAL 4 schwächer ausgeprägt war, erreichte der Vorteil für Somapacitan in der Studie REAL 3 statistische Signifikanz.

In der Studie REAL 3 wurden zum letzten untersuchten Zeitpunkt nach 156 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan im Gesamtscore und in der Physischen Domäne beobachtet (Tabelle 4-44). Der in der Physischen Domäne nach 156 Wochen beobachtete Behandlungsunterschied erreichte dabei ein klinisch relevantes Ausmaß.

In der Gesamtschau zeigen sich in den bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 statistisch signifikante und teils klinisch relevante Vorteile für Somapacitan im Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“. Diese konsistenten und in allen untersuchten Domänen durchwegs positiven Ergebnisse verdeutlichen, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer geringeren Therapiebelastung bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit

Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® in allen untersuchten Dimensionen führt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 GHD-PTB – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „GHD-PTB“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	Der Fragebogen GHD-PTB ist ein krankheitsspezifisches Instrument, um das Ausmaß der Belastung durch die Wachstumshormon-Therapie der pädiatrischen Patienten auf das emotionale Wohlergehen und die Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zu untersuchen. Der Fragebogen ist geeignet für Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern mit Wachstumshormonmangel im Alter von 4 Jahren bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres und wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt. Der Bezugszeitraum entspricht einer Woche. Eine alternative, frühere Bezeichnung dieses Fragebogens lautet <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian (TB-CGHD-P)</i>. Die abschließend validierte Version des GHD-PTB umfasst insgesamt 8 Items in zwei Domänen [41]: Emotionales Wohlbefinden (engl.: <i>emotional well-being</i>), 5 Items: Inwieweit hatten Sie in der letzten Woche Angst, dass Sie ... 1. Ihrem Kind bei den Injektionen Schmerzen bereiten? 2. auch immer an die Injektionen denken? 3. die Injektionen auch richtig geben? Wie oft wurden Sie in der letzten Woche von den folgenden Gefühlen geplagt? 4. Frustration über das Verhalten Ihres Kindes in Bezug auf die Injektionen 5. Traurigkeit, weil Ihr Kind die Injektionen braucht Beeinträchtigung (engl.: <i>interference</i>), 3 Items: Wie oft hat die Behandlung Ihres Kindes in der letzten Woche Folgendes beeinträchtigt? 6. Ihr Sozialleben (zum Beispiel abends Ausgehen) 7. Ihre Reisepläne und Ferien 8. Ihre tägliche Routine Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, die von Nie/Überhaupt nicht (= 0 Punkte) bis Immer/Extrem (= 4 Punkte) reichen. Der Fragebogen GHD-PTB wurde in einer sprachlich validierten Version in allen für diese Studie

Studie	Operationalisierung
	relevanten Sprachen bereitgestellt und von den teilnehmenden Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes unabhängig von der zugewiesenen Behandlungsgruppe des Patienten und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt. Der Prüfarzt oder das beauftragte Personal durfte nur die Überschriften der Fragebögen ausfüllen. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL 3 konnten sich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, von einer anderen Person als dem Studienpersonal helfen lassen. Das Studienpersonal überprüfte die Fragebögen noch am gleichen Tag und dokumentierte dies. Wenn eine Klärung der Einträge im Fragebogen erforderlich war, sollten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten befragt und das Ergebnis in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nicht zu beeinflussen. Wie auch beim Fragebogen GHD-CTB ObsRO, wurden für die Auswertung des GHD-PTB-Fragebogens in der REAL 3-Studie zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Der in der Studie REAL 3 <i>a priori</i> definierte, ursprüngliche Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss, entsprechend der Definition des sekundären unterstützenden Endpunkts, nur die Auswertung eines Summenscores (engl.: <i>total score</i>) ein. Der Summenscore entspricht der Summe der Werte von vier definierten Items (Items 1, 2, 3 und 5 aus der final validierten Fassung des Fragebogens), geteilt durch 16 (entspricht dem maximal erreichbaren Summenwert), multipliziert mit 100 (Transformation auf eine Skala von 0 bis 100). Höhere Werte entsprechen dabei einer größeren Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten. Fehlende Items sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als eins von vier Items fehlt. Wenn ein Item fehlt, dann wird die Transformationsberechnung an den maximal erreichbaren Summenwert (= 12) gemäß der drei in die Bewertung tatsächlich eingehenden Items angepasst. Fehlt mehr als ein Item, kann der Summenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie REAL 3 wurde <i>post hoc</i> ein neuer Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) definiert, der die Auswertung der beiden Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: <i>overall score</i>) umfasst und damit einen höheren Informationsgehalt trägt. Nach Algorithmus II wird durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items jeder Einzeldomäne und eine Umrechnung auf eine Skala von 0-100 Punkten, für jede Domäne ein Domänenscore angegeben. Der Gesamtscore errechnet sich als der Mittelwert der beiden Domänenscores. Wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt, kann eine Domäne ausgewertet werden. In diesem Fall wird die Transformationsberechnung an die Anzahl der Items, die in die Bewertung der Domäne tatsächlich einfließen, angepasst. Kann ein Domänenscore aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden, dann wird auch kein Gesamtscore berechnet. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnung sind der Summenscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) nicht miteinander vergleichbar. Nach Abschluss der Hauptphase wurden für den Rest der Studie REAL 3 Ergebnisse für beide Algorithmen berichtet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-PTB bei den Visiten zu Woche 26, 52, 104 und 156 erhoben. Auf eine Erhebung zur Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-PTB nicht für Eltern von therapie-naiven Patienten vorgesehen ist. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 3 sind die Summenscores (Algorithmus I) des GHD-PTB zu Woche 26 bzw. Woche 52 als sekundäre Endpunkte zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums bei der Bewertung der Wirksamkeit definiert. Der Summenscore (Algorithmus I) des GHD-PTB zu späteren Untersuchungszeitpunkten sowie die Domänenscores und der Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-PTB ab Woche 52 wurden <i>post hoc</i> analysiert. In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt GHD-PTB ergänzend dargestellt. Die Analyse umfasst den Behandlungsunterschied hinsichtlich der Summenscores (Algorithmus I) sowie der Domänenscores und des Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-PTB zu Woche 26, 52, 104 und 156. Die Scores des GHD-PTB zu Woche 26, 52, 104 und 156 wurden mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-

Studie	Operationalisierung
	Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltete, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt. Da das für die Auswertung verwendete MMRM die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Werte berücksichtigt, ist die Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Inhalte und die Bewertung des GHD-PTB-Fragebogens sind im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 (siehe oben) im Detail beschrieben. Der GHD-PTB Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes, bevorzugt durch die gleiche Person, im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. Es wurden schriftliche Anleitungen zum Ausfüllen des Fragebogens bereitgestellt. Eine Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens war im Studienprotokoll der REAL 4 nicht vorgesehen. Die Erhebung erfolgte nur in Ländern, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Jeweils 5 Patienten pro Behandlungsgruppe (aus Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen daher an der Erhebung des Fragebogens nicht teil. Für die Auswertung des GHD-PTB-Fragebogens in der REAL 4-Studie wurde der Auswertungsalgorithmus II prädefiniert (im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 im Detail beschrieben), der die Auswertung der beiden Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: <i>overall score</i>) umfasst und dem Vorgehen für die Auswertung der final validierten Fassung des Fragebogens entspricht [41]. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß Studienprotokoll wurde der GHD-PTB ObsRO bei den Visiten zu Woche 26 und 52 erhoben. Auf eine Erhebung zur Baseline wurde verzichtet, da der Fragebogen GHD-PTB nicht für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von therapienaiven Patienten vorgesehen ist. <u>Analyse</u> Gemäß Studienprotokoll der REAL 4 sind die Scores des GHD-PTB zu Woche 26 bzw. Woche 52 als explorative Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit definiert. Die prädefinierte Auswertung umfasst die Domänenscores und den Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-PTB auf Basis des <i>on-treatment</i>-Beobachtungszeitraums mithilfe eines MMRM. In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt GHD-PTB ergänzend dargestellt. Die Darstellung umfasst die prädefinierte Analyse des Behandlungsunterschieds hinsichtlich der Domänenscores und des Gesamtscore (Algorithmus II) des GHD-PTB zu Woche 26 und 52. Abweichend wurde die Analyse auf Basis des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums durchgeführt. Die Auswertung des GHD-PTB zu Woche 26 und zu Woche 52 erfolgte mit einem MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf allen relevanten post-Baseline-Werten als abhängigen Variablen. Das MMRM beinhaltete die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Es wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® zum jeweils untersuchten Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall ermittelt und der p-Wert berechnet. Zur Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Patienten aus Ländern, die nicht an der Erhebung der PRO-Endpunkte teilnahmen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt. Da das verwendete MMRM die gesamten über den Studienverlauf ermittelten Werte berücksichtigt, ist die Auswertung robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Werte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GHD-PTB“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
REAL 4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-PTB-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Da für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse beider Algorithmen für alle Analysezeitpunkte berichtet werden, ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der eigenen Belastung aufgrund der Therapie des Kindes durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

REAL 4

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-PTB-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der eigenen Belastung aufgrund der Therapie des Kindes durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „GHD-PTB“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen GHD-PTB (bezogen auf die FAS-Population) in den Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Tabelle 4-48 dargestellt. Rücklaufquoten in Bezug auf die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt untersuchten Patienten sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des GHD-PTB bezogen auf die FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-PTB (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a			
		Algorithmus II			Algorithmus I
		Gesamtscore	Domäne "Beeinträch- tigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summenscore ^b
Studie Erhebungs- zeitpunkt	Behandlung	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)

GHD-PTB (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote (%) bezogen auf die FAS-Population ^a			
Studie Erhebungs- zeitpunkt	Behandlung	Algorithmus II			Algorithmus I
		Gesamtscore	Domäne "Beeinträch- tigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summenscore ^b
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)	11 (78,6)
26 Wochen ^c	Somapacitan (N = 127)	109 (82,6)	109 (82,6)	109 (82,6)	-
	Norditropin® (N = 63)	54 (79,4)	54 (79,4)	54 (79,4)	-
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	117 (88,6)	117 (88,6)	117 (88,6)	-
	Norditropin® (N = 63)	59 (86,8)	59 (86,8)	59 (86,8)	-

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Beobachtung; GHD-PTB: *Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure*; TB-CGHD-P: *Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - parent*;
Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.
a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl Patienten in der Analysepopulation; Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen.
b: Die Rücklaufquoten für den Summenscore (Algorithmus I) werden nur für die Studie REAL 3 zusätzlich berichtet, da die Auswertung nur im Studienprotokoll der REAL 3 prädefiniert war.
c: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des GHD-PTB bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-PTB (FAS, <i>in-trial</i>)		Rücklaufquote bezogen auf die untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (%) ^a				
Studie Erhebungs- zeitpunkt	Behandlung ^b	N ^c	Algorithmus II			Algorithmus I
			Gesamtscore	Domäne "Beeinträch- tigung"	Domäne "Emotionales Wohlbefinden"	Summenscore ^c
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
	Norditropin® (N = 14)	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
REAL 4 26 Wochen ^d	Somapacitan (N = 127)	124	109 (87,9)	109 (87,9)	109 (87,9)	-
	Norditropin® (N = 63)	62	54 (87,1)	54 (87,1)	54 (87,1)	-
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	127	117 (92,1)	117 (92,1)	117 (92,1)	-
	Norditropin® (N = 63)	63	59 (93,7)	59 (93,7)	59 (93,7)	-

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N': Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Beobachtung; GHD-PTB: *Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure*; TB-CGHD-P: *Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - parent*;

Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.

a: Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit Beobachtung, geteilt durch Anzahl der untersuchten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt;

b: Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen.

c: Die Rücklaufquoten für den Summenscore (Algorithmus I) werden nur für die Studie REAL 3 zusätzlich berichtet, da die Auswertung nur im Studienprotokoll der REAL 3 prädefiniert war.

d: Aufgrund von COVID-19-Beschränkungen konnten einige Patienten der Studie REAL 4 nicht an der Visite zu Woche 26 teilnehmen.

In der Studie REAL 3 liegen zu jedem Erhebungszeitpunkt durchgehend für mindestens 78,6 % der untersuchten Patienten Daten aus allen Domänen sowie dem Gesamtscore für die Analyse vor (Tabelle 4-48). Bezogen auf die tatsächlich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten, liegen zu jedem Erhebungszeitpunkt für mindestens 92,9 % Daten zum GHD-PTB für die Analyse vor (Tabelle 4-49).

In der Studie REAL 4 nahmen insgesamt 10 randomisierte Patienten der Studie REAL 4 (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) an der Erhebung des GHD-PTB-Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Diese Patienten sind in der Analysepopulation nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen führt zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Ursache für das Fehlen der Werte unabhängig von den eigentlich fehlenden Werten ist. Entsprechend dem bisherigen Vorgehen des IQWiG in einem vergleichbaren Fall wird der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten auf Patienten aus den Ländern bezogen, für die eine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache vorliegt [82]. Auf Grundlage dieser Auswertungspopulation liegen die Rücklaufquoten stets bei mindestens 79,4 % (Tabelle 4-48). Bezogen auf die Anzahl der tatsächlich untersuchten Patienten für jeden Analysezeitpunkt liegen für mindestens 87 % Ergebnisse des GHD-PTB vor (Tabelle 4-49).

Die Ergebnisse des GHD-PTB aus beiden Studien haben damit eine hohe Validität und können für die Nutzenbewertung ergänzend herangezogen werden.

Ergebnisse der Analyse

Die Ergebnisse der Analyse des Gesamtscore und der Domänenscores (Algorithmus II) des GHD-PTB aus den Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Tabelle 4-50 dargestellt. Die Ergebnisse des Summenscore (Algorithmus I) für die Studie REAL 3 befinden sich im Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Scores (Algorithmus II) des GHD-PTB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GHD-PTB (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Gesamtscore								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	17,14 (24,9)	17,24 (5,2)	-1,71 [-16,74; 13,31] 0,8197	-0,08 [-0,83; 0,68]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	18,91 (17,1)	18,95 (5,4)		
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	8,21 (10,7)	8,34 (3,3)	-5,94 [-15,58; 3,69] 0,2209	-0,39 [-1,16; 0,37]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	14,42 (19,1)	14,28 (3,4)		

GHD-PTB (FAS, in-trial)								
Studie Datenschnitt	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	10,36 (15,4)	10,55 (3,1)	0,94 [-8,26; 10,13]	0,12 [-0,67; 0,91]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	8,71 (10,9)	9,61 (3,4)	0,8386	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	11,47 (17,2)	10,95 (3,9)	-2,99 [-14,35; 8,37]	0,01 [-0,79; 0,81]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	11,29 (16,4)	13,94 (4,1)	0,5984	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	109 (85,8)	9,98 (10,1)	10,00 (1,2)	-6,26 [-10,48; 2,04]	-0,43 [-0,76; -0,10]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	54 (85,7)	15,62 (17,3)	16,26 (1,7)	0,0039	
52 Wochen	Somapacitan (N = 127)	-	-	117 (92,1)	8,54 (8,5)	8,66 (1,2)	-6,05 [-10,02; -2,07]	-0,48 [-0,79; -0,16]
	Norditropin® (N = 63)	-	-	59 (93,7)	14,58 (18,2)	14,70 (1,6)	0,0031	
Domäne "Emotionales Wohlbefinden"								
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	16,43 (18,8)	16,32 (5,1)	-8,81 [-23,55; 5,94]	-0,40 [-1,16; 0,36]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	25,00 (22,7)	25,12 (5,3)	0,2357	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	12,86 (13,5)	13,06 (4,6)	-7,99 [-23,35; 5,36]	-0,40 [-1,17; 0,36]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	21,15 (25,0)	21,05 (4,8)	0,2348	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	13,57 (15,0)	14,03 (4,3)	-1,02 [-13,80; 11,77]	-0,15 [-0,64; 0,94]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	11,36 (14,2)	15,05 (4,7)	0,8733	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	12,69 (18,4)	12,63 (4,5)	-6,79 [-20,03; 6,45]	-0,12 [-0,93; 0,68]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	15,00 (17,5)	19,42 (4,8)	0,3065	
REAL 4 26 Wochen	Somapacitan (N = 132)	-	-	109 (85,8)	14,91 (13,9)	14,85 (1,6)	-6,55 [-11,90; -1,20]	-0,35 [-0,68; -0,02]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	54 (85,7)	20,74 (20,8)	21,40 (2,2)	0,0167	
52 Wochen	Somapacitan (N = 132)	-	-	117 (92,1)	12,31 (12,3)	12,39 (1,4)	-5,34 [-9,97; -0,71]	-0,34 [-0,66; -0,03]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	59 (93,7)	17,29 (17,8)	17,73 (1,9)	0,0242	

GHD-PTB (FAS, <i>in-trial</i>)								
Studie	Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Behandlungseffekt		
		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Datenschnitt								
Domäne "Beeinträchtigung"								
REAL 3	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	17,86 (34,4)	18,16 (6,3)	5,38 [-12,95; 23,72]	0,18 [-0,58; 0,93]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	12,82 (17,2)	12,78 (6,6)	0,5580	
26 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	3,57 (13,4)	3,63 (3,0)	-3,89 [-12,71; 4,92]	-0,27 [-1,03; 0,48]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	13 (92,9)	7,69 (15,8)	7,52 (3,2)	0,3790	
52 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	14 (100)	7,14 (17,9)	7,07 (3,0)	0,88 [-8,24; 10,00]	0,07 [-0,72; 0,86]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	6,06 (9,9)	6,19 (3,4)	0,8469	
104 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	13 (92,9)	10,26 (19,6)	9,19 (4,1)	0,93 [-11,09; 12,94]	0,14 [-0,66; 0,95]
	Norditropin® (N = 14)	-	-	11 (78,6)	7,58 (16,0)	8,27 (4,4)	0,8774	
156 Wochen	Somapacitan (N = 14)	-	-	109 (85,8)	5,05 (10,0)	5,18 (1,3)	-5,78 [-10,33; -1,24]	-0,39 [-0,72; 0,06]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	54 (85,7)	10,49 (19,6)	10,96 (1,9)	0,0130	
26 Wochen	Somapacitan (N = 132)	-	-	117 (92,1)	4,77 (9,5)	4,91 (1,4)	-6,73 [-11,56; -1,89]	-0,45 [-0,77; -0,14]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	59 (93,7)	11,86 (23,4)	11,64 (2,0)	0,0067	
52 Wochen	Somapacitan (N = 132)	-	-	117 (92,1)	4,77 (9,5)	4,91 (1,4)	-6,73 [-11,56; -1,89]	-0,45 [-0,77; -0,14]
	Norditropin® (N = 68)	-	-	59 (93,7)	11,86 (23,4)	11,64 (2,0)	0,0067	

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl.: *standard deviation*); SE: Standardfehler (engl.: *standard error of mean*); MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; GHD-PTB: *Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure*; TB-CGHD-P: *Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - parent*; MMRM: *mixed model for repeated measurements*;
Somapacitan: Für die Studie REAL 3 werden nur Patienten berücksichtigt, die auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) randomisiert wurden.
P-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Behandlungsunterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;
REAL 3: Die Scores des GHD-PTB zu Woche 26, 52, 104 und 156 wurden mit einem MMRM untersucht, welches die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und den Geschlecht-Altersgruppe-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltet, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren.
REAL 4: Die Scores des GHD-PTB zu Woche 26 bzw. Woche 52 wurden mit einem MMRM ausgewertet, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren beinhaltet, die innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren.
Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und wurden in der Analysepopulation nicht eingeschlossen.

REAL 3

In der Studie REAL 3 wurde der GHD-PTB Fragebogen zu Woche 26, 52, 104 und 156 erhoben. Es erfolgte keine Erhebung zu Baseline, weil der Fragebogen nicht Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von therapienaiven Patienten vorgesehen ist.

Im Gesamtscore des GHD-PTB und dem Domänenscore „Emotionales Wohlbefinden“ zeigten sich zu den maßgeblichen Zeitpunkten Woche 52 und 156 numerische Vorteile zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Somapacitan, allerdings erreichte der Behandlungsunterschied im Gesamtscore zu keinem Analysezeitpunkt eine statistische Signifikanz (Tabelle 4-50). Im Domänenscore „Beeinträchtigung“ zeigten sich keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-50).

REAL 4

In der Studie REAL 4 wurde der GHD-PTB nach 26 und 52 Wochen der Behandlung in allen Ländern erhoben, für die eine Übersetzung des Fragebogens zur Verfügung stand.

Nach 52 Wochen Behandlung wurden in dem Gesamtscore sowie in den Domänenscores signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Somapacitan festgestellt (Tabelle 4-50). Der Behandlungsunterschied im Gesamtscore war nach 52 Wochen (**MWD [95 %-KI]: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031**) statistisch signifikant zum Vorteil von Somapacitan. In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ zeigten sich zu Woche 52 ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Somapacitan (**MWD [95 %-KI]: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242**). Auch im Domänenscore „Beeinträchtigung“ wurden zu Woche 52 (**MWD [95 %-KI]: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067**) statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan nachgewiesen.

Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse im Gesamtscore und in den Domänenscores des GHD-PTB in der Studie REAL 4 deuten auf eine statistisch signifikant geringere Therapiebelastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber einmal täglichem Norditropin® hin. Die in der Studie REAL 3 beobachteten numerischen Vorteile für die Therapie mit Somapacitan stützen die Ergebnisse der Studie REAL 4.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse des Endpunkts „GHD-PTB“ werden in der vorliegenden Bewertung ergänzend dargestellt. Auf die Durchführung einer Meta-Analyse wurde daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 G-DAT – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „G-DAT“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	Dieser Endpunkt wurde in der Studie REAL 3 nicht erhoben.
REAL 4	<u>Definition</u> Der G-DAT enthält 5 Items mit spezifischen Fragen zum Injektionsgerät sowie ein Item zur Bewertung der Gesamtkomplexität der Anwendung: Wie schwierig bzw. wie einfach ist es, ... 1. zu lernen, wie man das Gerät benutzt? 2. die reibungslose Funktion Ihres Gerätes aufrechtzuerhalten? 3. die richtige Dosis auszuwählen? 4. die Dosis zu injizieren? 5. Ihre Geräte aufzubewahren? Wie schwierig oder wie einfach ist die Verwendung des Geräts insgesamt? Jede der Fragen kann mit einer von fünf Antwortmöglichkeiten beantwortet werden, die von „Sehr schwierig“ bis „Sehr einfach“ reichen. Die Bewertung erfolgt deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten. Der G-DAT wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Die Erhebung des G-DAT in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Der G-DAT wurde in der Studie REAL 4 einmalig bei der Visite zu Woche 26 erhoben. <u>Analyse</u> In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt G-DAT ergänzend dargestellt. Die Auswertung des G-DAT zu Woche 26 erfolgt, wie im Studienprotokoll prädefiniert, deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten (FAS, <i>on-treatment</i>-Beobachtungszeitraum).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „G-DAT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 4	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Der zur Bewertung der Einfachheit der Handhabung des Injektionsgeräts eingesetzte Fragebogen G-DAT wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm war $\geq 70\%$ für alle Items des Fragebogens. Da die Auswertung des Endpunkts deskriptiv erfolgte und Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt werden, wurde auf weitergehende Strategien zur Berücksichtigung fehlender Werte verzichtet.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Endpunkterheber durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „G-DAT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „G-DAT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

G-DAT (REAL 4, Woche 26, FAS, on-treatment)	Somapacitan (N = 127)	Norditropin® (N = 63)
Wie schwierig bzw. wie einfach ist es, ...		
...zu lernen, wie man das Gerät benutzt?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	1 (0,9)	0
Schwierig	1 (0,9)	0
Weder schwierig noch einfach	8 (7,3)	1 (1,9)
Einfach	46 (42,2)	24 (44,4)
Sehr einfach	53 (48,6)	29 (53,7)
...die reibungslose Funktion Ihres Gerätes aufrechtzuerhalten?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	0	0
Schwierig	3 (2,8)	0
Weder schwierig noch einfach	8 (7,3)	2 (3,7)
Einfach	52 (47,7)	32 (59,3)
Sehr einfach	46 (42,2)	20 (37,0)
...die richtige Dosis auszuwählen?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	0	0
Schwierig	0	0
Weder schwierig noch einfach	9 (8,3)	2 (3,7)
Einfach	33 (30,3)	26 (48,1)
Sehr einfach	67 (61,5)	26 (48,1)
...die Dosis zu injizieren?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	1 (0,9)	0
Schwierig	0	0
Weder schwierig noch einfach	9 (8,3)	1 (1,9)
Einfach	58 (53,2)	30 (55,6)
Sehr einfach	41 (37,6)	23 (42,6)

G-DAT (REAL 4, Woche 26, FAS, on-treatment)	Somapacitan (N = 127)	Norditropin® (N = 63)
...Ihre Geräte aufzubewahren?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	0	0
Schwierig	0	0
Weder schwierig noch einfach	5 (4,6)	3 (5,6)
Einfach	48 (44,0)	29 (53,7)
Sehr einfach	56 (51,4)	22 (40,7)
Wie schwierig oder wie einfach ist die Verwendung des Geräts insgesamt?		
Responder gesamt, n (%)	109 (100,0)	54 (100,0)
Sehr schwierig	0	0
Schwierig	1 (0,9)	0
Weder schwierig noch einfach	3 (2,8)	2 (3,7)
Einfach	60 (55,0)	24 (44,4)
Sehr einfach	45 (41,3)	28 (51,9)
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Responder; G-DAT: <i>growth hormone device assessment tool</i> ; Der prozentuale Anteil (%) beruht auf der Gesamtzahl der Antworten für die jeweilige Frage; Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen.		

Der Fragebogen G-DAT zur Erfassung der Einfachheit der Handhabung und Lagerung des Injektionsgeräts wurde in der Studie REAL 4 nach 26 Wochen Behandlung in beiden Behandlungsgruppen erhoben. Insgesamt liegen für 85,8 % (109/127) der Patienten in der Somapacitan-Gruppe und 85,7 % (54/63) der Patienten in der Norditropin®-Gruppe Ergebnisse aus der Erhebung des G-DAT vor („Responder“) und bilden eine verlässliche und valide Datenbasis. In der Studie REAL 3 wurde dieser Fragebogen nicht erhoben. Da der Endpunkt in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt wird, erfolgt die Ergebnisdarstellung rein deskriptiv (Tabelle 4-53).

Beide Injektionsgeräte wurden von der überwiegenden Mehrheit (Somapacitan: 96,3 % (105/109) und Norditropin: 96,3 % (52/54)) der Responder insgesamt als „einfach“ oder „sehr einfach“ in der Handhabung und Lagerung bewertet (Tabelle 4-53). Weder in der Gesamteinschätzung noch bei der Abfrage der Einzelaspekte wurden relevante Unterschiede zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der Einfachheit in der Handhabung und Lagerung beobachtet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf die Durchführung einer Meta-Analyse wurde verzichtet, da zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse aus der Studie REAL 4 vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 GH-PPQ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „GH-PPQ“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Mit dem Fragebogen GH-PPQ bewerten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern mit Wachstumshormonmangel nach einem Behandlungswechsel von einmal täglichem Norditropin® auf einmal wöchentliches Somapacitan, inwieweit eine Präferenz für die aktuelle oder die vorhergehende Therapie besteht. Der Fragebogen GH-PPQ umfasst insgesamt 4 Fragen bzw. Items zur Abfrage der Patientenpräferenzen, basierend auf einem Vorher-Nachher-Vergleich: 1. Welche Behandlung bevorzugen Sie insgesamt? (Antwortmöglichkeiten: vorhergehende Behandlung / aktuelle Behandlung / keine Bevorzugung); 2. Wie stark bevorzugen Sie diese Behandlung (die Sie bei Frage 1 angegeben haben)? (Antwortmöglichkeiten: sehr stark / stark / nicht sehr stark) 3. Aus welchen Gründen bevorzugen Sie diese Behandlung? Bitte alles Zutreffende auswählen. (Antwortmöglichkeiten: ○ Weniger Schmerzen durch Injektionen; ○ Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen; ○ Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen; ○ Kind stören die Injektionen weniger; ○ Weniger Notwendigkeit, die Pläne des Kindes aufgrund von Injektionen zu ändern; ○ Weniger Notwendigkeit, die eigenen Pläne aufgrund von Injektionen zu ändern;

Studie	Operationalisierung
	○ Anzahl der benötigten Injektionen; ○ Sonstige; 4. Welche Behandlung würden Sie insgesamt eher einhalten (und die Medikation wie verordnet anwenden) (Antwortmöglichkeiten: vorherige Behandlung / aktuelle Behandlung / keine). Befragte, die bei Frage 1 angaben, dass sie keine Behandlung bevorzugten, sollten weitergehende Fragen nicht beantworten. Die Bewertung des Fragebogens erfolgt deskriptiv. Der prozentuale Anteil der Patienten wurde auf Basis der Patienten, die eine Präferenz zeigten, berechnet. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Der GH-PPQ wurde einmalig durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Woche 156 zur Behandlung mit Somapacitan wechselten, zu Woche 160 (d.h. 4 Wochen nach dem Behandlungswechsel) im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. <u>Analyse</u> In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt GH-PPQ ergänzend dargestellt. Die Auswertung des GH-PPQ zu Woche 160 erfolgt, wie im Studienprotokoll prädefiniert, deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten.
REAL 4	<u>Definition</u> Die Inhalte und die Bewertung des GH-PPQ-Fragebogens sind im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie REAL 3 (siehe oben) im Detail beschrieben. Der GH-PPQ-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte nur in Ländern, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag. Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Patienten aus Lettland, Polen, Serbien und Spanien nahmen daher an der Erhebung des Fragebogens nicht teil. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Der GH-PPQ wurde einmalig durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Patienten der Norditropin®-Gruppe, die nach 52 Wochen zur Behandlung mit Somapacitan wechselten, zu Woche 56 (d.h. 4 Wochen nach dem Behandlungswechsel) im elektronischen Tagebuch ausgefüllt. <u>Analyse</u> In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt GH-PPQ ergänzend dargestellt. Die Auswertung des GH-PPQ zu Woche 56 erfolgt, wie im Studienprotokoll prädefiniert, deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GH-PPQ“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
REAL 4	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GH-PPQ-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die Präferenz für eine Therapie durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Zudem wurde der Fragebogen GH-PPQ ausschließlich bei Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern der Kohorte I, die ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesen worden waren, erhoben. Damit kann nicht vorausgesetzt werden, dass das ITT-Prinzip umgesetzt ist. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

REAL 4

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GH-PPQ-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die Präferenz für eine Therapie durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Zudem wurde der Fragebogen GH-PPQ ausschließlich bei Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern, die ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesen worden waren, erhoben. Damit kann nicht vorausgesetzt werden, dass das ITT-Prinzip umgesetzt ist. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „GH-PPQ“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Fragebogen GH-PPQ wurde in den Studien REAL 3 und REAL 4 nach einem Behandlungswechsel von einmal täglichem Norditropin® auf einmal wöchentliches Somapacitan eingesetzt, um die Präferenz der Patienten für eine der beiden Wachstumshormon-Therapien zu bewerten. In der Studie REAL 3 erfolgte die Erhebung zu Woche 160, in der Studie REAL 4 zu Woche 56, d.h. jeweils 4 Wochen nach einem Behandlungswechsel der Patienten. Da der Endpunkt in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt wird, erfolgt die Ergebnisdarstellung rein deskriptiv. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „GH-PPQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Frage Antwortmöglichkeit	Responder gesamt		
	vorhergehende Behandlung bevorzugt (Norditropin®) n (%)	aktuelle Behandlung bevorzugt (Somapacitan) n (%)	keine Behandlung bevorzugt n (%)
GH-PPQ (REAL 4, Woche 56)			
REAL 3, Woche 160; Personen, die von Norditropin® auf Somapacitan wechseln (N = 11)			
Welche Behandlung bevorzugen Sie insgesamt?			
vorhergehende Behandlung	0	-	-
aktuelle Behandlung	-	9 (81,8)	-
keine Bevorzugung	-	-	2 (18,2)
Wie stark bevorzugen Sie diese Behandlung (die Sie bei Frage 1 angegeben haben)? ^a			
sehr stark	0	2 (22,2)	-
stark	0	7 (77,8)	-
nicht sehr stark	0	0	-
Aus welchen Gründen bevorzugen Sie diese Behandlung? Bitte alles Zutreffende auswählen. ^a			
Weniger Schmerzen durch Injektionen	0	5 (55,6)	-
Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen	0	5 (55,6)	-
Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen	0	6 (66,7)	-
Kind stören die Injektionen weniger	0	5 (55,6)	-
Weniger Notwendigkeit, die Pläne des Kindes aufgrund von Injektionen zu ändern	0	4 (44,4)	-
Weniger Notwendigkeit, die eigenen Pläne aufgrund von Injektionen zu ändern	0	3 (33,3)	-
Anzahl der benötigten Injektionen	0	7 (77,8)	-
Sonstige	0	1 (11,1)	-

Frage Antwortmöglichkeit	Responder gesamt		
	vorhergehende Behandlung bevorzugt (Norditropin®) n (%)	aktuelle Behandlung bevorzugt (Somapacitan) n (%)	keine Behandlung bevorzugt n (%)
Welche Behandlung würden Sie insgesamt eher einhalten (und die Medikation wie verordnet anwenden)?^a			
vorhergehende Behandlung	0	1 (11,1)	-
aktuelle Behandlung	0	8 (88,9)	-
keine Bevorzugung	0	0	-
REAL 4, Woche 56; Anzahl der Personen, die von Norditropin® auf Somapacitan wechseln: N = 68			
Anzahl der Personen mit einem beantworteten Fragebogen: N` = 50			
Welche Behandlung bevorzugen Sie insgesamt?			
vorhergehende Behandlung	0	-	-
aktuelle Behandlung	-	45 (90,0)	-
keine Bevorzugung	-	-	5 (10,0)
Wie stark bevorzugen Sie diese Behandlung (die Sie bei Frage 1 angegeben haben)?^a; N = 45			
sehr stark	0	17 (37,8)	-
stark	0	21 (46,7)	-
nicht sehr stark	0	7 (15,6)	-
Aus welchen Gründen bevorzugen Sie diese Behandlung? Bitte alles Zutreffende auswählen.^a; N = 45			
Weniger Schmerzen durch Injektionen	0	7 (15,6)	-
Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen	0	15 (33,3)	-
Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen	0	21 (46,7)	-
Kind stören die Injektionen weniger	0	15 (33,3)	-
Weniger Notwendigkeit, die Pläne des Kindes aufgrund von Injektionen zu ändern	0	12 (26,7)	-
Weniger Notwendigkeit, die eigenen Pläne aufgrund von Injektionen zu ändern	0	14 (31,1)	-
Anzahl der benötigten Injektionen	0	27 (60,0)	-
Sonstige	0	4 (8,9)	-
Welche Behandlung würden Sie insgesamt eher einhalten (und die Medikation wie verordnet anwenden)?^a; N = 45			
vorhergehende Behandlung	0	1 (2,2)	-
aktuelle Behandlung	0	35 (77,8)	-
keine Bevorzugung	0	9 (20,0)	-
n (%): Anzahl und Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten; GH-PPQ: <i>Growth hormone patient preference questionnaire</i> ;			
a: Wenn die Testperson in Frage 1 mit "Keine Präferenz" antwortete, wurde diese Frage übersprungen. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Personen berechnet, die eine Präferenz haben.			

REAL 3

Die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten aller 11 Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Woche 156 einen Wechsel auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan vollzogen, nahmen an der Erhebung des Fragebogens teil (Tabelle 4-56). Zwei der Befragten

hatten „keine Präferenz“ angegeben. Neun von elf Befragten zeigten eine starke (n = 7) oder sehr starke (n = 2) Präferenz für die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan. Unter den neun Befragten mit Präferenz für Somapacitan wurden als Hauptgründe

- bei 77,8 % (7/9): die „Anzahl der benötigten Injektionen“,
- bei 66,7 % (6/9): „Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen“
- bei 55,6 % (5/9): „Weniger Schmerzen durch Injektionen“, „Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen“ und „Kind stören die Injektionen weniger“ genannt.

88,9 % (8/9) der Befragten mit Präferenz für Somapacitan gaben an, dass sie die Therapietreue unter Somapacitan eher einhalten würden als unter Norditropin®.

REAL 4

In der Studie REAL 4 nahmen Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von 50 Patienten der Norditropin®-Gruppe an der Befragung teil, die zu Woche 56 einen Wechsel auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan vollzogen (Tabelle 4-56).

Unter allen Befragten hatte niemand eine Präferenz für die Vortherapie (Norditropin®) und lediglich 5 Patienten hatten „keine Präferenz“ angegeben. Hingegen zeigten 45 Befragte eine sehr starke (n = 17), starke (n = 21) oder zumindest eine leichte (n = 7) Präferenz für die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan.

Die Präferenz für Somapacitan wurde am häufigsten

- bei 60,0 % (27/45) mit der „Anzahl der benötigten Injektionen“,
- bei 46,7 % (21/45) mit „Weniger Bedenken, die Verabreichung der Injektionen zu vergessen“ und
- bei jeweils 33,3 % (15/45) mit „Kind weniger ängstlich wegen der Injektionen“ und „Kind stören die Injektionen weniger“ begründet.

Über drei Viertel der Befragten (77,8 %) mit Präferenz für Somapacitan gaben an, dass sie die Therapietreue unter Somapacitan eher einhalten würden als unter Norditropin®.

Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse des GH-PPQ aus beiden Studien sind konsistent und deuten eine starke Präferenz für die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® an. Nach Aussagen der Befragten ist diese Präferenz insbesondere in der stark verringerten Anzahl der notwendigen Injektionen unter Somapacitan, einem geringeren Risiko, die Anwendung zu vergessen sowie einer reduzierten Angst der Kinder vor Injektionen unter Somapacitan begründet. Auch gibt die Mehrheit an, dass sie nach eigener Einschätzung unter der Therapie mit Somapacitan adhärenter sein würden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse des Endpunkts „GH-PPQ“ werden in der vorliegenden Bewertung ergänzend dargestellt. Auf die Durchführung einer Meta-Analyse wurde daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
REAL 3	<u>Definition</u> Gemäß Studienprotokoll waren unerwünschte Ereignisse wie folgt definiert: <i>Definition eines unerwünschten Ereignisses</i> Ein UE ist jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, das in zeitlicher Nähe zur Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliches, ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschl. eines abnormen Laborwertes), Symptom oder eine Erkrankung sein, das bzw. die in zeitlicher Nähe mit der Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist. UE beinhalten: • Alle abnormen Labortestergebnisse oder Sicherheitsbewertungen, einschließlich solcher, die sich seit Baseline verschlechtern, die nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Prüfarztes als klinisch bedeutsam angesehen werden. • Missbrauch: Anhaltender oder sporadischer, absichtlicher übermäßiger Gebrauch eines Arzneimittels, der mit schädlichen körperlichen oder physiologischen Wirkungen einhergeht (z. B. Überdosierung mit der Absicht, Schaden zu verursachen). • Fehlgebrauch: Situationen, in denen das Arzneimittel absichtlich und in unangemessener Weise abweichend vom Protokoll oder den Bedingungen für die Genehmigung zum Inverkehrbringen verwendet wird. • Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,

Studie	Operationalisierung
	- Ein klinisch signifikanter, abnormer Laborwert, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität. - Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittel-Wechselwirkung oder vermuteten Überdosierung des Prüfpräparats. Die folgenden Ereignisse sollten <u>nicht</u> als UE berichtet werden: - bereits bestehende Erkrankungen sowie erwartete tägliche Schwankungen der bereits bestehenden Erkrankungen, einschließlich solcher, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings oder anderer Prüfverfahren, die vor der Exposition gegenüber der Studienmedikation festgestellt wurden (bereits bestehende Erkrankungen sollten als Vor- bzw. Begleiterkrankungen aufgezeichnet werden), - vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität, d. h. seitdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat, verschlechtert. <i>Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses</i> Zur Identifizierung von SUE wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet. SUE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die: - im Tode enden, - in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultieren, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu versterben (dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen) oder - in einer stationären Hospitalisierung oder einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultieren. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient zur Beobachtung und/oder Behandlung im Krankenhaus oder in der Notaufnahme aufgenommen wurde, die in der Arztpraxis oder im ambulanten Bereich nicht angemessen gewesen wäre. Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthalts auftreten, sind UE. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängert oder ein anderes schwerwiegendes Kriterium erfüllt, handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis. - eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z. B. wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat), - in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultieren oder - wichtige medizinische Ereignisse darstellen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen; diese können als SUE gewertet werden, wenn sie, nach angemessener medizinischer Beurteilung, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern. <i>UE nach Schweregraden</i> Unerwünschte Ereignisse wurden nach folgenden Schweregraden eingeteilt: - Mild: Ein Ereignis, das vom Patienten leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und zu keiner Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten führt; - Moderat: Ein Ereignis, das spürbare Beschwerden verursacht und die normalen täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigt; - Schwer: Ein Ereignis, das den Patienten an der Durchführung seiner täglichen Aktivitäten hindert; <i>UE nach Kausalität</i>

Studie	Operationalisierung
	Zusätzlich wurden UE durch den Prüfarzt nach vermutetem Zusammenhang zwischen einem UE und dem/den betreffenden Prüfpräparat(en) eingeteilt: • wahrscheinlich: Gute Gründe und ausreichende Dokumentation für die Annahme eines kausalen Zusammenhangs • möglich: ein kausaler Zusammenhang ist denkbar und kann nicht ausgeschlossen werden • unwahrscheinlich: Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als das Prüfpräparat zurückzuführen. <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Bei anhaltenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Fortsetzung der Studienteilnahme erlaubten, konnte eine Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Bestanden UE nach aufeinanderfolgenden Dosisreduktionsschritten weiterhin, durfte die Studienmedikation gemäß den Kriterien für den Therapieabbruch abgesetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzen des Prüfpräparats musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden. Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Bei Therapieabbruch sollte immer eine Nachuntersuchung erfolgen, deren Zweck darin bestand, Informationen über potenzielle UE zu sammeln. Die Nachuntersuchung konnte auch telefonisch erfolgen. Bei einem Therapieabbruch sollte nach Maßgabe des Prüfarztes die Umstellung auf ein geeignetes Wachstumshormon-Präparat erfolgen. <i>Unerwünschte Ereignisse, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern</i> Im Studienprotokoll wurden Reaktionen an der Einstichstelle als UE, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern, definiert. Solche Ereignisse wurden auf einem Formblatt zusätzlich berichtet. Als Reaktion an der Injektionsstelle galt jede Reaktion an der Injektionsstelle, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurde. Für Reaktionen an der Injektionsstelle sollten digitale Fotos der Reaktion an der Injektionsstelle zum Zeitpunkt der Identifizierung und danach, so häufig wie vom Prüfarzt als notwendig beurteilt, gemacht werden. Die Fotos wurden von einem externen Dermatologen ausgewertet und anschließend an Novo Nordisk weitergeleitet. Der gesamte Prozess der Fotoerfassung, der zentralen Analyse, der Übermittlung der Fotos, der Berichterstattung über die Ergebnisse und der Archivierung wurde in einem Handbuch beschrieben, das von dem Anbieter, der die dermatologische Untersuchung durchführte, erstellt wurde. Im Studienprotokoll wurden zusätzlich Medikationsereignisse von besonderem Interesse (engl.: <i>medication events of special interest</i>, MESI) definiert. Ein MESI ist ein Ereignis, welches in der Bewertung der Sicherheit einen speziellen Fokus hat. Dies kann ein UE (sowohl ein SUE als auch ein nicht schwerwiegendes UE) sein, welches eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Studienmedikation, z. B. • Verabreichung eines falschen Medikaments, • Falscher Applikationsweg, z.B. Injektion intramuskulär anstatt subkutan oder • eine unbeabsichtigte Überdosierung in einem Ausmaß (mind. doppelte Dosis), das nach Ansicht des Prüfarztes wahrscheinlich zu klinischen Konsequenzen führen kann. Solche Ereignisse wurden auf dem Formblatt für Medikationsfehler zusätzlich berichtet. <u>Erhebungszeitpunkt</u> Gemäß den Studienprotokoll mussten alle Ereignisse, welche die Definition eines UE erfüllten, ab der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode, aufgezeichnet und berichtet werden. Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal über UE befragt. Dies sollte über offene und nicht führende Fragen erfolgen. Nach der initialen UE-Meldung musste ein

Studie	Operationalisierung
	Patient bei nachfolgenden Visiten/Kontakten durch den Prüfarzt proaktiv nachbeobachtet werden. Alle nicht schwerwiegenden UE mussten bis zur Auflösung des Ereignisses, bis zur Klärung aller Fragen oder bis zum Ende der im Protokoll definierten Nachbeobachtungsdauer nachbeobachtet werden. SUEs mussten auch über das Studienende hinaus nachbeobachtet werden. Die Nachbeobachtung von Ereignissen konnte mit dem jeweils zutreffenden Status abgeschlossen werden, wenn es sich um chronische Erkrankungen, Krebs oder zum Zeitpunkt des Todes andauernde UE handelte oder wenn die Nachbeobachtung abgeschlossen war und der Prüfarzt davon ausging, dass sich der Patient vom Ereignis erholt. <u>Analyse</u> Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nachfolgend genannte Analysen gemäß den Anforderungen der Modulvorlage <i>post hoc</i> umgesetzt. Alle UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis Woche 26, 52, 104 und 156 der Studie aufgetreten sind, wurden in die Auswertungen einbezogen. • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE; • Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE; • Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE; • Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abgebrochen haben; • Todesfälle aufgrund von UE. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der genannten UE-Kategorien auf Ebene der <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 21.0 (REAL 3) für • UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, • schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie • UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt. UE von besonderem Interesse (UESI) wurden weder im Studienprotokoll prä-spezifiziert noch von den Zulassungsbehörden gefordert. Es werden daher keine UESI-Auswertungen dargestellt. Ergänzend werden Auswertungen zu Reaktionen an der Einstichstelle sowie Auswertungen der MESI („Medikationsfehler“) als UE dargestellt, die gemäß Studienprotokoll eine zusätzliche Datenerhebung erfordern. Die Darstellung der Auswertungen der MESI („Medikationsfehler“) wird nicht als obligatorisch gemäß Modulvorlage gesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Ereignisse im vorliegenden Therapiegebiet, so dass diese Ergebnisse zur Vollständigkeit ebenfalls dargestellt werden. Es wurden Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den jeweils dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen auf Basis einer Vierfeldertafel berechnet. Ein nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert wurde aus dem auf der Vierfeldertafel durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) abgeleitet. Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der SAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums.
REAL 4	<u>Definition</u> Gemäß Studienprotokoll waren unerwünschte Ereignisse wie folgt definiert:

Definition eines unerwünschten Ereignisses

Ein UE ist jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, das in zeitlicher Nähe zur Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliches, ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschl. eines abnormen Laborwertes), Symptom oder eine Erkrankung sein, das bzw. die in zeitlicher Nähe mit der Anwendung eines Arzneimittels aufgetreten ist.

UE beinhalten:

- Alle abnormen Labortestergebnisse oder Sicherheitsbewertungen, einschließlich solcher, die sich seit Baseline verschlechtern, die nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Prüfarztes als klinisch bedeutsam angesehen werden.
- Missbrauch: Anhaltender oder sporadischer, absichtlicher übermäßiger Gebrauch eines Arzneimittels, der mit schädlichen körperlichen oder physiologischen Wirkungen einhergeht (z. B. Überdosierung mit der Absicht, Schaden zu verursachen).
- Fehlgebrauch: Situationen, in denen das Arzneimittel absichtlich und in unangemessener Weise abweichend vom Protokoll oder den Bedingungen für die Genehmigung zum Inverkehrbringen verwendet wird.
- Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,
- Ein klinisch signifikanter, abnormer Laborwert, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittel-Wechselwirkung oder vermuteten Überdosierung des Prüfpräparats.

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

- bereits bestehende Erkrankungen sowie erwartete tägliche Schwankungen der bereits bestehenden Erkrankungen, einschließlich solcher, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings oder anderer Prüfverfahren, die vor der Exposition gegenüber der Studienmedikation festgestellt wurden (bereits bestehende Erkrankungen sollten als Vor- bzw. Begleiterkrankungen aufgezeichnet werden),
- vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität, d. h. seit dem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat, verschlechtert.

Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

Zur Identifizierung von SUE wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet. SUE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die:

- im Tode enden,
- in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultieren, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu versterben (dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen) oder
- in einer stationären Hospitalisierung oder einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultieren. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient zur Beobachtung und/oder Behandlung im Krankenhaus oder in der Notaufnahme aufgenommen wurde, die in der Arztpraxis oder im ambulanten Bereich nicht angemessen gewesen wäre. Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthalts auftreten, sind UE. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängert oder ein anderes schwerwiegendes Kriterium erfüllt, handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis.
- eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z. B. wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion

Studie	Operationalisierung
	oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat), • in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultieren oder • wichtige medizinische Ereignisse darstellen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen; diese können als SUE gewertet werden, wenn sie, nach angemessener medizinischer Beurteilung, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern. <i>UE nach Schweregraden</i> Unerwünschte Ereignisse wurden nach folgenden Schweregraden eingeteilt: • Mild: Ein Ereignis, das vom Patienten leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und zu keiner Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten führt; • Moderat: Ein Ereignis, das spürbare Beschwerden verursacht und die normalen täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigt; • Schwer: Ein Ereignis, das den Patienten an der Durchführung seiner täglichen Aktivitäten hindert; <i>UE nach Kausalität</i> Zusätzlich wurden UE durch den Prüfarzt nach vermutetem Zusammenhang zwischen einem UE und dem/den betreffenden Prüfpräparat(en) eingeteilt: • wahrscheinlich: Gute Gründe und ausreichende Dokumentation für die Annahme eines kausalen Zusammenhangs • möglich: ein kausaler Zusammenhang ist denkbar und kann nicht ausgeschlossen werden • unwahrscheinlich: Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als das Prüfpräparat zurückzuführen. <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Bei anhaltenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Fortsetzung der Studienteilnahme erlaubten, konnte eine Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Bestanden UE nach aufeinanderfolgenden Dosisreduktionsschritten weiterhin, durfte die Studienmedikation gemäß den Kriterien für den Therapieabbruch abgesetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzen des Prüfpräparats musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden. Patienten, die das Prüfpräparat vor der geplanten Visite 7 (Woche 52) absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Bei Therapieabbruch sollte immer eine Nachuntersuchung erfolgen, deren Zweck darin bestand, Informationen über potenzielle UE zu sammeln. Die Nachuntersuchung konnte auch telefonisch erfolgen. Bei einem Therapieabbruch sollte nach Maßgabe des Prüfarztes die Umstellung auf ein geeignetes Wachstumshormon-Präparat erfolgen. <i>Unerwünschte Ereignisse, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern</i> Im Studienprotokoll wurden zusätzlich Reaktionen an der Einstichstelle sowie Medikationsfehler wurden als UE, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern, definiert. Solche Ereignisse wurden auf einem Formblatt zusätzlich berichtet. Als Reaktion an der Injektionsstelle galt jede Reaktion an der Injektionsstelle, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurde. Für Reaktionen an der Injektionsstelle sollten digitale Fotos der Reaktion an der Injektionsstelle zum Zeitpunkt der Identifizierung und danach, so häufig wie vom Prüfarzt als notwendig beurteilt, gemacht werden. Die Fotos wurden von einem externen Dermatologen ausgewertet und anschließend an Novo Nordisk weitergeleitet. Der gesamte Prozess der Fotoerfassung, der zentralen Analyse, der Übermittlung der Fotos, der Berichterstattung über die Ergebnisse und der Archivierung wurde in einem Handbuch beschrieben, das von dem Anbieter, der die dermatologische Untersuchung durchführte, erstellt

wurde.

Medikationsfehler: Ein Medikationsfehler ist ein unbeabsichtigter Fehler im Prozess der Arzneimittelbehandlung in der Studie, der zu einer Schädigung des Patienten führt oder führen kann, wie z. B.:

- Verabreichung eines falschen Medikaments oder Verwendung eines falschen Injektionsgeräts. Die Verwendung einer falschen Nummer der Abgabeeinheit (engl.: *dispensing unit number*, DUN) gilt nicht als Medikationsfehler, es sei denn, sie führte zur Verabreichung eines falschen Medikamentes.
- Falscher Verabreichungsweg, z. B. intramuskulär statt subkutan.
- Versehentliche Verabreichung einer niedrigeren oder höheren Dosis als vorgesehen. Die verabreichte Dosis muss von der vorgesehenen Dosis so weit abweichen, dass nach Einschätzung des Prüfarztes klinische Folgen für den Patienten wahrscheinlich waren, auch wenn sie nicht unbedingt eintraten.

Erhebungszeitpunkt

Gemäß Studienprotokoll mussten alle Ereignisse, welche die Definition eines UE erfüllten, ab der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode, aufgezeichnet und berichtet werden.

Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal über UE befragt. Dies sollte über offene und nicht führende Fragen erfolgen. Nach der initialen UE-Meldung musste ein Patient bei nachfolgenden Visiten/Kontakten durch den Prüfarzt proaktiv nachbeobachtet werden.

Alle nicht schwerwiegenden UE mussten bis zur Auflösung des Ereignisses, bis zur Klärung aller Fragen oder bis zum Ende der im Protokoll definierten Nachbeobachtungsdauer nachbeobachtet werden. SUEs mussten auch über das Studienende hinaus bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung nachbeobachtet werden, oder bis das Ereignis anderweitig erklärt werden konnte (z. B. chronischer Zustand) oder der Patient unauffindbar (*lost to follow-up*) war. Die Nachbeobachtung von Ereignissen konnte mit dem jeweils zutreffenden Status abgeschlossen werden, wenn es sich um chronische Erkrankungen, Krebs oder zum Zeitpunkt des Todes andauernde UE handelte oder wenn die Nachbeobachtung abgeschlossen war und der Prüfarzt davon ausging, dass sich der Patient vom Ereignis erholt.

Analyse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nachfolgend genannte Analysen gemäß den Anforderungen der Modulvorlage *post hoc* umgesetzt. Alle UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis Woche 52 der Studie aufgetreten sind, wurden in die Auswertungen einbezogen.

- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE;
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE;
- Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE;
- Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abgebrochen haben;
- Todesfälle aufgrund von UE.

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der genannten UE-Kategorien auf Ebene der SOC und PT nach MedDRA, Version 24.1 für

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt.

UE von besonderem Interesse (UESI) wurden weder im Studienprotokoll prä-spezifiziert noch von den Zulassungsbehörden gefordert. Es werden daher keine UESI-Auswertungen dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend werden Auswertungen zu Reaktionen an der Einstichstelle sowie Medikationsfehlern als UE dargestellt, die gemäß Studienprotokoll eine zusätzliche Datenerhebung erfordern. Die Darstellung dieser Auswertungen wird nicht als obligatorisch gemäß Modulvorlage gesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Ereignisse im vorliegenden Therapiegebiet, so dass diese Ergebnisse zur Vollständigkeit ebenfalls dargestellt werden. Es wurden Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den jeweils dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen auf Basis einer Vierfeldertafel berechnet. Ein nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert wurde aus dem auf der Vierfeldertafel durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) abgeleitet. Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der SAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REAL 3						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE nach Schweregrad	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbrüche aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Todesfälle aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
REAL 4						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE nach Schweregrad	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbrüche aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Todesfälle aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

REAL 3

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber kann einen potenziellen Verzerrungsaspekt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse darstellen. Bei einem offenen Studiendesign kann das Berichten von unerwünschten Ereignissen, die sich objektiv schwer erfassen lassen, durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt sein. Dies gilt beispielsweise für die Raten jeglicher UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UE, nicht jedoch für schwerwiegende UE, die per Definition eines schweren bzw. lebensbedrohlichen Charakters sind, und sich deshalb objektiv erfassen lassen.

Die Auswertung des Endpunkts umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der randomisierten kontrollierten Studienphase (Woche 156) und erfolgt auf Basis der SAS-Population, die in den bewertungsrelevanten Studienarmen alle randomisierten Patienten umfasst, und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Es wurde keine erhöhte

Studienabbruchrate beobachtet. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ für jegliche UE, UE nach Schweregrad sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE als **hoch** eingestuft. Es kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse relevant verzerrt sind, so dass das Verzerrungspotenzial für SUE als **niedrig** eingestuft wird.

REAL 4

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber kann einen potenziellen Verzerrungsaspekt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse darstellen. Bei einem offenen Studiendesign kann das Berichten von unerwünschten Ereignissen, die sich objektiv schwer erfassen lassen, durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt sein. Dies gilt beispielsweise für die Raten jeglicher UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UE, nicht jedoch für schwerwiegende UE, die per Definition eines schweren bzw. lebensbedrohlichen Charakters sind, und sich deshalb objektiv erfassen lassen.

Die Auswertung des Endpunkts umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der randomisierten kontrollierten Studienphase (Woche 52) und erfolgt auf Basis der SAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, sowie des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ für jegliche UE, UE nach Schweregrad sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE als **hoch** eingestuft. Es kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse relevant verzerrt sind, so dass das Verzerrungspotenzial für SUE als **niedrig** eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Ergebnisse zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien REAL 3 und REAL 4 werden in Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS, <i>in-trial</i>)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Jegliche UE							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	10 (71,4)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	10 (71,4)	[0,63; 1,60]	[0,19; 5,15]	[-33,47; 33,47]	
52 Wochen	Somapacitan	14	13 (92,9)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	13 (92,9)	[0,81; 1,23]	[0,06; 17,75]	[-19,08; 19,08]	
104 Wochen	Somapacitan	14	14 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	14 (100)				
156 Wochen	Somapacitan	14	14 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	14 (100)				
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	94 (71,2)	1,18	1,63	10,92	0,1246□
	Norditropin®	68	41 (60,3)	[0,95; 1,47]	[0,88; 3,01]	[-3,04; 24,88]	
Jegliche UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat ¹							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00	2,17	7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,20; 19,62]	[0,17; 27,08]	[-15,62; 29,90]	
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00	2,17	7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,20; 19,62]	[0,17; 27,08]	[-15,62; 29,90]	
104 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	0,75	0,68	-7,14	0,7823□
	Norditropin®	14	4 (28,6)	[0,20; 2,75]	[0,12; 3,83]	[-39,11; 24,83]	
156 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	0,75	0,68	-7,14	0,7823□
	Norditropin®	14	4 (28,6)	[0,20; 2,75]	[0,12; 3,83]	[-39,11; 24,83]	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	27 (20,5)	1,26	1,33	4,28	0,4745□
	Norditropin®	68	11 (16,2)	[0,67; 2,39]	[0,62; 2,88]	[-6,86; 15,41]	
Schwerwiegende UE							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,91]	[0,12; 86,09]	[-6,35; 20,63]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,07; 14,45]	[0,06; 17,75]	[-19,08; 19,08]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50	0,46	-7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,05; 4,90]	[0,04; 5,77]	[-29,90; 15,62]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,16; 6,14]	[0,12; 8,31]	[-25,92; 25,92]	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	6 (4,5)	1,55	1,57	1,60	0,6163□
	Norditropin®	68	2 (2,9)	[1,32; 7,45]	[0,31; 8,00]	[-3,76; 6,97]	
Schwerwiegende UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat ^a							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,91]	[0,12; 86,09]	[-6,35; 20,63]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,91]	[0,12; 86,09]	[-6,35; 20,63]	

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS, <i>in-trial</i>)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,91]	[0,12; 86,09]	[-6,35; 20,63]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,91]	[0,12; 86,09]	[-6,35; 20,63]	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	68	0 (0,0)				
UE nach Schweregrad - schwer							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-20,63; 6,35]	
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-20,63; 6,35]	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	4 (3,0)	2,06	2,09	1,56	0,6150□
	Norditropin®	68	1 (1,5)	[0,23; 18,08]	[0,23; 19,11]	[-2,53; 5,65]	
Therapieabbruch aufgrund von UE							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-20,63;6,35]	
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20	0,17	-14,29 [-	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,01;3,82]	[0,01;3,94]	32,62;4,04]	
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20	0,17	-14,29 [-	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,01;3,82]	[0,01;3,94]	32,62;4,04]	
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20	0,17	-14,29 [-	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,01;3,82]	[0,01;3,94]	32,62;4,04]	
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	68	0 (0,0)				
UE, die zum Tod führten							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	68	0 (0,0)				

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS, in-trial)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SAS: <i>Safety analysis set</i>; n.a.: nicht auswertbar; a: Als UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat gelten UE, für die vom Prüfarzt ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem jeweils verabreichten Prüfpräparat festgestellt worden ist; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (α: Barnards exakter Test; $\alpha\alpha$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Post hoc-Analyse							

REAL 3

Im Studienverlauf trat bis Woche 156 bei allen Patienten in beiden Behandlungsgruppen mindestens ein UE auf (Tabelle 4-59). Es wurde zu keinem Analysezeitpunkt ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (p-Wert: nicht berechenbar). Unter der Berücksichtigung der Kausalität war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, welches vom Prüfarzt als möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel stehend bewertet worden ist, zwischen den beiden Gruppen ähnlich verteilt (Anteil zu Woche 156: Somapacitan: 21,4 %; Norditropin®: 28,6 %; $p = 0,7823$); Der Behandlungsunterschied war zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Es wurden fast ausschließlich nicht schwere (mild oder moderat) UE berichtet. Im Studienverlauf trat bei nur einem Patienten (Norditropin®-Gruppe) ein schweres UE auf ($p = 0,5242$). Schwerwiegende UE wurden bis Woche 156 bei jeweils 2 Patienten in jeder Behandlungsgruppe berichtet. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich des Auftretens von SUE war zu keinem Analysezeitpunkt statistisch signifikant. Bei einem Patienten (Somapacitan-Gruppe) stand das Auftreten von SUE (PT „Generalisiertes Ödem“ und PT „Erbrechen“; beide nicht-schwer) nach Einschätzung des Prüfarztes in einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel, allerdings konnte die Behandlung nach einer Therapieunterbrechung und Erholung des Patienten weiter fortgeführt werden. Bei zwei Patienten in der Norditropin®-Gruppe wurde die Behandlung vor Woche 52 aufgrund von UE vorzeitig abgebrochen. Der Behandlungsunterschied war nicht signifikant ($p = 0,2240$).

In der Studie REAL 3 traten keine Todesfälle auf.

REAL 4

In der Studie REAL 4 wurden bis Woche 52 bei 71,2 % (94/132) der Patienten in der Somapacitan-Gruppe und 60,3 % (41/68) der Patienten der Norditropin®-Gruppe mindestens ein UE berichtet (Tabelle 4-59). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR: 1,18 [0,95; 1,47]; OR: 1,63 [0,88; 3,01]; RD: 10,92 [-3,04;

24,88]; $p = 0,1246$). Nur bei etwa 20,5 % (27/132) bzw. 16,2 % (11/68) der Patienten in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe stand das Auftreten jeglicher UE in einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfartzneimittel (RR: 1,26 [0,67; 2,39]; OR: 1,33 [0,62; 2,88]; RD: 4,28 [-6,86; 15,41]; $p = 0,4745$). Die überwiegende Mehrheit der UE wurde als nicht schwer (mild oder moderat) berichtet. Schwere UE traten lediglich bei 3,0 % (4/132) bzw. 1,5 % (1/68) der Patienten unter der Behandlung mit Somapacitan bzw. Norditropin® auf (RR: 2,06 [0,23; 18,08]; OR: 2,09 [0,23; 19,11]; RD: 1,56 [-2,53; 5,65]; $p = 0,6150$). SUE wurden bei 4,5 % (6/132) der Patienten unter Somapacitan und 2,9 % (2/68) der Patienten unter Norditropin® berichtet, wobei der Behandlungsunterschied nicht signifikant war (RR: 1,55 [1,32; 7,45]; OR: 1,57 [0,31; 8,00]; RD: 1,60 [-3,76; 6,97]; $p = 0,6163$) und keines dieser Ereignisse nach Einschätzung des Prüfartztes in einem Zusammenhang zum Prüfartzneimittel stand. Es wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle in der Studie REAL 4 berichtet.

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) wurde gemäß der Anforderung der Modulvorlage umgesetzt. Es werden jegliche UE nach SOC und PT dargestellt, die bei ≥ 10 % der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Dies entspricht mindestens 2 Patienten in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe für die Studie REAL 3 (Tabelle 4-60) und mindestens 10 Patienten in der Somapacitan-Gruppe bzw. 7 Patienten in der Norditropin®-Gruppe für die Studie REAL 4 (Tabelle 4-61). Für schwere UE sowie SUE galt die Schwelle von ≥ 5 % der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe, entsprechend 1 Patienten in einer der bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der REAL 3 (Tabelle 4-62; Tabelle 4-64) und 7 bzw. 4 Patienten in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe der Studie REAL 4 (Tabelle 4-63; Tabelle 4-65).

Jegliche UE nach SOC und PT

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse zu jeglichen UE nach SOC und PT für die Studie REAL 3 dargestellt. In Tabelle 4-61 befinden sich die Ergebnisse zu jeglichen UE nach SOC und PT für die Studie REAL 4.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
26 Wochen	Somapacitan	14	4 (28,6)	0,57	0,40	-21,43	0,2942 ^a
	Norditropin®	14	7 (50,5)	[0,21; 1,52]	[0,08; 1,91]	[-57; 13,9]	

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan	14	8 (57,1)	0,89	0,74	-7,14	0,8225□
	Norditropin®	14	9 (64,3)	[0,49; 1,62]	[0,16; 3,39]	[-43; 28,9]	
104 Wochen	Somapacitan	14	10 (71,4)	0,91	0,68	-7,14	0,7823□
	Norditropin®	14	11 (78,6)	[0,59; 1,40]	[0,12; 3,83]	[-39; 24,8]	
156 Wochen	Somapacitan	14	11 (78,6)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	11 (78,6)	[0,68; 1,47]	[0,16; 6,08]	[-30; 30,4]	
PT Nasopharyngitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
52 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,50 [0,29;	1,64 [0,23;	7,14	0,7444□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	7,65]	11,7]	[-21; 35,4]	
104 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,50 [0,29;	1,64 [0,23;	7,14	0,7444□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	7,65]	11,7]	[-21; 35,4]	
156 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,00 [0,24;	1,00 [0,16;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	3 (21,4)	4,13]	6,08]	[-30; 30,4]	
PT Grippe							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01;	0,17 [0,01;	-14,29	0,2240
	Norditropin®	14	2 (14,3)	3,82]	3,94]	[-33; 4,04]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05;	0,46 [0,04;	-7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	4,90]	5,77]	[-30; 15,6]	
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,67 [0,13;	0,61 [0,09;	-7,14	0,7444□
	Norditropin®	14	3 (21,4)	3,40]	4,37]	[-35; 21,1]	
PT Virale Gastroenteritis							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26;	5,80	14,29	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	95,6]	[0,25; 133]	[-4,0; 32,6]	
PT Sinusitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
PT Gastroenteritis							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;67,9]	3,22 [0,12;86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;67,9]	3,22 [0,12;86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;6,14]	1,00 [0,12;8,31]	0,00 [-26;25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;6,14]	1,00 [0,12;8,31]	0,00 [-26;25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
PT Tonsillitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240 [□]
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
PT Atemwegsinfektion							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 [□]
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
PT Rhinitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242 [□]
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 [□]
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,33 [0,04; 2,83]	0,28 [0,03; 3,11]	-14,29 [-40; 11,1]	0,3450 [□]
	Norditropin®	14	3 (21,4)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,33 [0,04; 2,83]	0,28 [0,03; 3,11]	-14,29 [-40; 11,1]	0,3450 [□]
	Norditropin®	14	3 (21,4)				

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT Infektion der oberen Atemwege							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
PT Bronchitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,6]	2,17 [0,17; 27,1]	7,14 [-16; 29,9]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,6]	2,17 [0,17; 27,1]	7,14 [-16; 29,9]	0,6762 $\square$
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,50 [0,29; 7,65]	1,64 [0,23; 11,7]	7,14 [-21; 35,4]	0,7444 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	6 (42,9)	2,00 [0,62; 6,45]	2,75 [0,52; 14,4]	21,43 [-12; 55,1]	0,2654 $\square$
	Norditropin®	14	3 (21,4)				
PT Fieber							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242 $\square$
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242 $\square$
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	4 (28,6)	2,00 [0,43; 9,21]	2,40 [0,36; 15,9]	14,29 [-16; 44,2]	0,5260 $\square$
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-21; 6,35]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,33	0,28	-14,29	0,3450□
	Norditropin®	14	3 (21,4)	[0,04; 2,83]	[0,03; 3,11]	[-40; 11,1]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,50	0,42	-14,29	0,5260□
	Norditropin®	14	4 (28,6)	[0,11; 2,30]	[0,06; 2,77]	[-44; 15,6]	
PT Kopfschmerzen							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00	3,22	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	[0,13; 67,9]	[0,12; 86,1]	[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,16; 6,14]	[0,12; 8,31]	[-26; 25,9]	
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,50	0,42	-14,29	0,5260□
	Norditropin®	14	4 (28,6)	[0,11; 2,30]	[0,06; 2,77]	[-44; 15,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,50	0,42	-14,29	0,5260□
	Norditropin®	14	4 (28,6)	[0,11; 2,30]	[0,06; 2,77]	[-44; 15,6]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80	14,29	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)		[0,25; 133]	[-4,0; 32,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,50	1,64	7,14	0,7444□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	[0,29; 7,65]	[0,23; 11,7]	[-21; 35,4]	
104 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,00	1,00	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	3 (21,4)	[0,24; 4,13]	[0,16; 6,08]	[-30; 30,4]	
156 Wochen	Somapacitan	14	6 (42,9)	2,00	2,75	21,43	0,2654□
	Norditropin®	14	3 (21,4)	[0,62; 6,45]	[0,52; 14,4]	[-12; 55,1]	
PT Erbrechen							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)			[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)			[-19; 19,1]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)			[-19; 19,1]	

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
156 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	3,00 [0,35; 25,5]	3,55 [0,32; 39,1]	14,29 [-11; 39,7]	0,3450□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
26 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	7,00 [0,39; 124]	8,83 [0,41; 189]	21,43 [-0,07; 42,9]	0,0983□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	7,00 [0,39; 124]	8,83 [0,41; 189]	21,43 [-0,07; 42,9]	0,0983□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	7,00 [0,39; 124]	8,83 [0,41; 189]	21,43 [-0,07; 42,9]	0,0983□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	4 (28,6)	9,00 [0,53; 153]	12,43 [0,60; 257]	28,57 [4,91; 52,2]	0,0416 □
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
PT Hauteinriss							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	4 (28,6)	2,00 [0,43; 9,21]	2,40 [0,36; 15,9]	14,29 [-16; 44,2]	0,5260□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan	14	5 (35,7)	0,83 [0,33; 2,11]	0,74 [0,16; 3,39]	-7,14 [-43; 28,9]	0,8225□
	Norditropin®	14	6 (42,9)				
156 Wochen	Somapacitan	14	7 (50,0)	1,17 [0,52; 2,60]	1,33 [0,30; 5,91]	7,14 [-30; 44,0]	0,8506□
	Norditropin®	14	6 (42,9)				
PT Allergische Rhinitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,67 [0,13; 3,40]	0,61 [0,09; 4,37]	-7,14 [-35; 21,1]	0,7444□
	Norditropin®	14	3 (21,4)				
156 Wochen	Somapacitan	14	4 (28,6)	1,33 [0,36; 4,90]	1,47 [0,26; 8,23]	7,14 [-25; 39,1]	0,7823□
	Norditropin®	14	3 (21,4)				

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT Husten							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01; 3,82]	0,17 [0,01; 3,94]	-14,29 [-33; 4,04]	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05; 4,90]	0,46 [0,04; 5,77]	-7,14 [-30; 15,6]	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-26; 25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,6]	2,17 [0,17; 27,1]	7,14 [-16; 29,9]	0,6762□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-26; 25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	3 (21,4)	1,50 [0,29; 7,65]	1,64 [0,23; 11,7]	7,14 [-21; 35,4]	0,7444□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
SOC Untersuchungen							
26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	2,00 [0,20; 19,6]	2,17 [0,17; 27,1]	7,14 [-16; 29,9]	0,6762□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-26; 25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]	1,00 [0,12; 8,31]	0,00 [-26; 25,9]	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)				
PT Hämatologietest anomal							
26 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	5,00 [0,26; 95,6]	5,80 [0,25; 133]	14,29 [-4,0; 32,6]	0,2240□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01; 3,82]	0,17 [0,01; 3,94]	-14,29 [-33; 4,04]	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)				

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	0,67 [0,13;	0,61 [0,09;	-7,14	0,7444□
	Norditropin®	14	3 (21,4)	3,40]	4,37]	[-35; 21,1]	
PT Anämie							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01;	0,17 [0,01;	-14,29	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	3,82]	3,94]	[-33; 4,04]	
52 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
104 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
156 Wochen	Somapacitan	14	2 (14,3)	1,00 [0,16;	1,00 [0,12;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	2 (14,3)	6,14]	8,31]	[-26; 25,9]	
SOC Augenerkrankungen							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07;	1,00 [0,06;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)	14,5]	17,8]	[-19; 19,1]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07;	1,00 [0,06;	0,00	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)	14,5]	17,8]	[-19; 19,1]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05;	0,46 [0,04;	-7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	4,90]	5,77]	[-30; 15,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05;	0,46 [0,04;	-7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	4,90]	5,77]	[-30; 15,6]	
SOC Erkrankungen des Immunsystems							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01;	0,31 [0,01;	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	7,55]	8,29]	[-21; 6,35]	
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01;	0,17 [0,01;	-14,29	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	3,82]	3,94]	[-33; 4,04]	
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,20 [0,01;	0,17 [0,01;	-14,29	0,2240□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	3,82]	3,94]	[-33; 4,04]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	0,50 [0,05;	0,46 [0,04;	-7,14	0,6762□
	Norditropin®	14	2 (14,3)	4,90]	5,77]	[-30; 15,6]	
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); n.a.: nicht auswertbar; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test);							

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc-Analyse</i>							

REAL 3

Am häufigsten traten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (bei jeweils 78,6 % (11/14) der Patienten in beiden Behandlungsgruppen), SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Somapacitan: 50 % (7/14); Norditropin®: 42,9 % (6/14)), SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Somapacitan: 42,9 % (6/14); Norditropin®: 21,4 % (3/14)) sowie der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Somapacitan: 42,9 % (6/14); Norditropin®: 21,4 % (3/14)) auf (Tabelle 4-60). Auf Ebene der PT handelte es sich am häufigsten um die PT „Allergische Rhinitis“ (Somapacitan: 28,6 % (4/14); Norditropin®: 21,4 % (3/14)), PT „Fieber“ (Somapacitan: 28,6 % (4/14); Norditropin®: 14,3 % (2/14)), PT „Nasopharyngitis“ (jeweils 21,4 % (3/14) Patienten in beiden Behandlungsgruppen), PT „Grippe“ (Somapacitan: 14,3 % (2/14); Norditropin®: 21,4 % (3/14)), PT „Gastroenteritis“ (jeweils 14,3 % (2/14) Patienten in beiden Behandlungsgruppen) (Tabelle 4-60). Bei der Interpretation der selteneren UE nach SOC und PT in der Studie REAL 3 sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahl und des daraus folgenden niedrigen Schwellenwerts für die Darstellung von UE nach SOC und PT die Ergebnisdarstellung zugunsten von zufälligen Ereignissen verzerrt ist.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde lediglich in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (Somapacitan: 4 Patienten; Norditropin®: 0 Patienten) zu Woche 156 festgestellt (RR: 9,00 [0,53; 153]; OR: 12,43 [0,60; 257]; RD: 28,57 [4,91; 52,2]; $p = 0,0416$). Keines der Ereignisse innerhalb dieser SOC stand im vermuteten Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Auch wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede in der darunter gefassten PT „Hauteinriss“ (Woche 156: $p = 0,2240$) oder innerhalb der übrigen SOC und PT beobachtet.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4)

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
52 Wochen	Somapacitan	132	50 (37,9)	0,95	0,93	-1,83	0,8506 ^a
	Norditropin®	68	27 (39,7)	[0,66; 1,37]	[0,51; 1,69]	[-16; 12,4]	

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT Nasopharyngitis							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	15 (11,4) 7 (10,3)	1,10 [0,47; 2,58]	1,12 [0,43; 2,89]	1,07 [-8,0; 10,1]	0,8526□
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	23 (17,4) 11 (16,2)	1,08 [0,56; 2,08]	1,09 [0,50; 2,40]	1,25 [-9,6; 12,1]	0,8655□
PT Fieber							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	10 (7,6) 7 (10,3)	0,74 [0,29; 1,97]	0,71 [0,26; 1,97]	-2,72 [-11; 5,80]	0,6150□
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	19 (14,4) 7 (10,3)	1,40 [0,62; 3,16]	1,47 [0,58; 3,68]	4,10 [-5,3; 13,5]	0,4454□
PT Kopfschmerzen							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	16 (12,1) 6 (8,8)	1,37 [0,56; 3,35]	1,43 [0,53; 3,83]	3,30 [-5,4; 12,0]	0,5712□
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	17 (12,9) 5 (7,4)	1,75 [0,68; 4,54]	1,86 [0,66; 5,29]	5,53 [-2,9; 14,0]	0,3093□
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	14 (10,6) 7 (10,3)	1,03 [0,44; 2,43]	1,03 [0,40; 2,70]	0,31 [-8,6; 9,24]	0,9770□
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	15 (11,4) 4 (5,9)	1,93 [0,67; 5,60]	2,05 [0,65; 6,44]	5,48 [-2,3; 13,3]	0,2366□
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	13 (9,8) 5 (7,4)	1,34 [0,50; 3,60]	1,38 [0,47; 4,04]	2,50 [-5,5; 10,5]	0,6150□
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	15 (11,4) 4 (5,9)	1,93 [0,67; 5,60]	2,05 [0,65; 6,44]	5,48 [-2,3; 13,3]	0,2366□
PT Schmerz in einer Extremität							
52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	132 68	12 (9,1) 2 (2,9)	3,09 [0,71; 13,4]	3,30 [0,72; 15,2]	6,15 [-0,19; 12,5]	0,1238□
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); n.a.: nicht auswertbar; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet.							

Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Datenschnitt							
P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (α: Barnards exakter Test; $\alpha\alpha$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc-Analyse</i>							

REAL 4

In der Studie REAL 4 traten am häufigsten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit jeweils 37,9 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen, sowie seltener in der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ (Somapacitan: 11,4 %; Norditropin®: 10,3 %) sowie in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Somapacitan: 17,4 %; Norditropin®: 16,2 %), SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Somapacitan: 14,4 %; Norditropin®: 10,3 %) auf (Tabelle 4-61).

Statistisch signifikante Unterschiede wurden in keiner SOC oder PT festgestellt.

SUE nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle sind Ergebnisse der SUE nach SOC und PT für die Studien REAL 3 (Tabelle 4-62) und REAL 4 (Tabelle 4-63) dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei ≥ 5 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,5]	1,00 [0,06; 17,8]	0,00 [-19; 19,1]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
PT Tonsillitis							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei ≥ 5 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
PT Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Virus							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
SOC Erkrankungen des Immunsystems							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
PT Anaphylaktischer Schock							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13; 67,9]	3,22 [0,12; 86,1]	7,14 [-6,3; 20,6]	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)				

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei ≥ 5 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
PT Erbrechen							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
PT Generalisiertes Ödem							
26 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
52 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	3,00 [0,13;	3,22 [0,12;	7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	0 (0,0)	67,9]	86,1]	[-6,3; 20,6]	
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-21; 6,35]	
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33	0,31	-7,14	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)	[0,01; 7,55]	[0,01; 8,29]	[-21; 6,35]	

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT Adenoidektomie							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242 $\square$
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242 $\square$
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf Risikodifferenz ($\square$: Barnards exakter Test; $\square\square$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i>-Analyse							

REAL 3

In der Studie REAL 3 trat keines der berichteten SUE nach SOC und PT bei mehr als einem Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden in keiner SOC oder PT festgestellt (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4)

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 52 Wochen	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SUE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten auf							
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet.							

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 52 Wochen	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf Risikodifferenz ($\square$: Barnards exakter Test; $\square\square$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i> -Analyse							

REAL 4

In der Studie REAL 4 sind keine SUE aufgetreten (Tabelle 4-63), die den Anforderungen der Modulvorlage zur Darstellung nach SOC und PT entsprechen.

Schwere UE nach SOC und PT

In den nachfolgenden Tabellen sind Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT für die Studien REAL 3 (Tabelle 4-64) und REAL 4 (Tabelle 4-65) dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)

UE nach Schweregrad - schwer, nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
PT Adenoidektomie							
26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,55]	0,31 [0,01; 8,29]	-7,14 [-21; 6,35]	0,5242□
	Norditropin®	14	1 (7,1)				

UE nach Schweregrad - schwer, nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel ($\square$: Barnards exakter Test; $\square\square$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i>-Analyse							

REAL 3

In der Studie REAL 3 sind bei einem Patienten in der Norditropin®-Gruppe schwere UE der SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ und PT „Adenoidektomie“ berichtet worden (Tabelle 4-64). Der Behandlungsunterschied war nicht signifikant.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4)

UE nach Schweregrad - schwer, nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 52 Wochen	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten auf							
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel ($\square$: Barnards exakter Test; $\square\square$: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i>-Analyse							

REAL 4

In der Studie REAL 4 sind keine schweren UE aufgetreten (Tabelle 4-65), die den Anforderungen der Modulvorlage zur Darstellung nach SOC und PT entsprechen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Eine deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT befindet sich in Tabelle 4-66 für die Studie REAL 3 und Tabelle 4-67 für die Studie REAL 4.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)

Therapieabbruch aufgrund von UE (SAS, in-trial)				
REAL 3	Somapacitan		Norditropin®	
Datenschnitt				
SOC	N	n (%)	N	n (%)
PT				
26 Wochen				
SOC Erkrankungen des Immunsystems	14	0	14	1 (7,1)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	14	0	14	1 (7,1)
52 Wochen				
SOC Erkrankungen des Immunsystems	14	0	14	1 (7,1)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	14	0	14	1 (7,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14	0	14	1 (7,1)
PT Nephrotisches Syndrom	14	0	14	1 (7,1)
104 Wochen				
SOC Erkrankungen des Immunsystems	14	0	14	1 (7,1)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	14	0	14	1 (7,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14	0	14	1 (7,1)
PT Nephrotisches Syndrom	14	0	14	1 (7,1)
156 Wochen				
SOC Erkrankungen des Immunsystems	14	0	14	1 (7,1)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	14	0	14	1 (7,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14	0	14	1 (7,1)
PT Nephrotisches Syndrom	14	0	14	1 (7,1)
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb der PT bzw. der übergeordneten SOC bis zum Analysezeitpunkt; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Post hoc-Analyse				

REAL 3

Die beiden Therapieabbrüche in der Norditropin®-Gruppe der Studie REAL 3 waren durch UE der PT „Arzneimittelüberempfindlichkeit“ innerhalb der „SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ sowie PT „Nephrotisches Syndrom“ innerhalb der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ verursacht (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4)

Therapieabbruch aufgrund von UE (SAS, <i>in-trial</i>)				
REAL 4 52 Wochen		Somapacitan		Norditropin®
SOC PT		N	n (%)	N n (%)
Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.				
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb der PT bzw. der übergeordneten SOC bis zum Analysezeitpunkt; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); <i>Post hoc</i> -Analyse				

REAL 4

In der Studie REAL 4 sind keine Therapieabbrüche aufgrund von UE aufgetreten (Tabelle 4-67).

Zusätzliche Auswertungen

Reaktionen an der Einstichstelle

Für Reaktionen an der Einstichstelle sollten gemäß den Studienprotokollen der Studien REAL 3 und REAL 4 zusätzliche Daten erhoben werden. Aufgrund der klinischen Relevanz von Reaktionen an der Einstichstelle für die Bewertung der Verträglichkeit der subkutan anzuwendenden Wachstumshormon-Präparate werden diese Ereignisse als Zusatzauswertung im vorliegenden Modul dargestellt (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichstelle nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reaktionen an der Einstichstelle (SAS, <i>in-trial</i>)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate							
REAL 3 26 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
52 Wochen	Somapacitan	14	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Norditropin®	14	0 (0,0)				
104 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]	1,00 [0,06; 17,75]	0,00 [-19,08; 19,08]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
156 Wochen	Somapacitan	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]	1,00 [0,06; 17,75]	0,00 [-19,08; 19,08]	n.a.
	Norditropin®	14	1 (7,1)				
REAL 4 52 Wochen	Somapacitan	132	2 (1,5)	0,34 [0,06; 2,01]	0,33 [0,05; 2,04]	-2,90 [-8,20; 2,41]	0,2646 ^a
	Norditropin®	68	3 (4,4)				

Reaktionen an der Einstichstelle (SAS, <i>in-trial</i>)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2 Kontingenztafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i>-Analyse							

In der Studie REAL 3 trat bei je einem Patienten in der Somapacitan und Norditropin®-Gruppe eine Reaktion an der Einstichstelle auf (Tabelle 4-68). In der Studie REAL 4 (Tabelle 4-68) wurden Reaktionen an der Einstichstelle sehr selten berichtet (Somapacitan: 1,5 %; Norditropin®: 4,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (RR: 0,34 [0,06; 2,01]; OR: 0,33 [0,05; 2,04]; RD: -2,90 [-8,20; 2,41]; p = 0,2646).

Medikationsfehler

Im Rahmen der Studie REAL 3 galten Medikationsfehler als medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (MESI), wofür zusätzliche Daten erhoben werden sollten (Tabelle 4-69). In der Studie REAL 4 wurden Medikationsfehler ebenfalls zusätzlich erhoben (Tabelle 4-70). Ein gehäuftes Auftreten von Medikationsfehlern könnte als ein Hinweis auf eine schwierig anzuwendende Therapie gewertet werden und kann den Behandlungserfolg negativ beeinflussen. Aufgrund der klinischen Relevanz solcher Ereignisse werden Medikationsfehler als Zusatzauswertung im vorliegenden Modul dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medizinische Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 3)

Medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (MESI) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Es traten keine Medizinischen Ereignisse von besonderem Interesse (MESI) auf.							
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MESI: Medizinisches Ereignis von besonderem Interesse; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test);							

Medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (MESI) (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 3 Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc-Analyse</i>							

In der Studie REAL 3 sind keine MESI aufgetreten (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medikationsfehler nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 4)

Medikationsfehler (SAS, <i>in-trial</i>)							
REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
52 Wochen	Somapacitan	132	2 (1,5)	0,34	0,33	-2,90	0,2646□
	Norditropin®	68	3 (4,4)	[0,06; 2,01]	[0,05; 2,04]	[-8,20; 2,41]	
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2 Kontingenztafel (□: Barnards exakter Test; □□: Fishers exakter Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i> -Analyse							

In der Studie REAL 4 wurde bis Woche 52 bei lediglich 1,5 % (2/132) der Patienten in der Somapacitan-Gruppe und 4,4 % (3/68) der Patienten in der Norditropin®-Gruppe das Auftreten mindestens eines Medikationsfehlers berichtet (Tabelle 4-70). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR: 0,34 [0,06; 2,01]; OR: 0,33 [0,05; 2,04]; RD: -2,90 [-8,20; 2,41]; p = 0,2646).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.8.1 Meta-Analyse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus der gepoolten Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 sind in Abbildung 4-61 bis Abbildung 4-67 und in Tabelle 4-71 dargestellt.

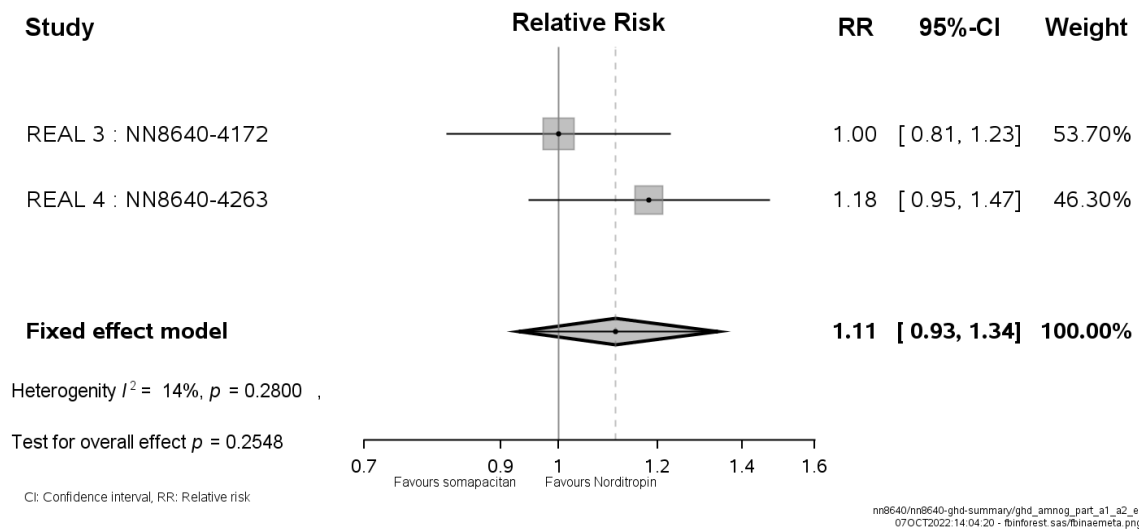


Abbildung 4-61: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

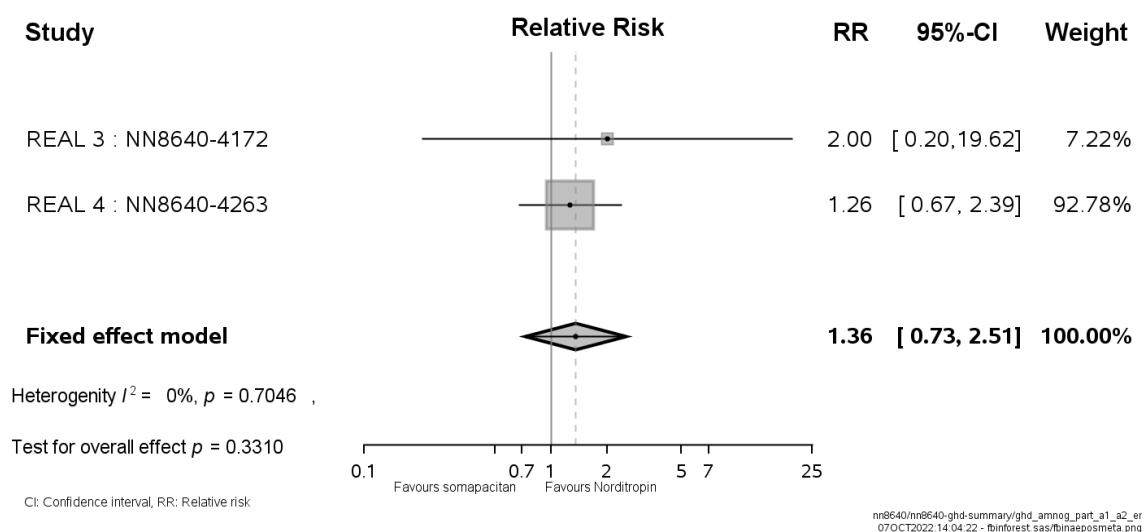


Abbildung 4-62: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

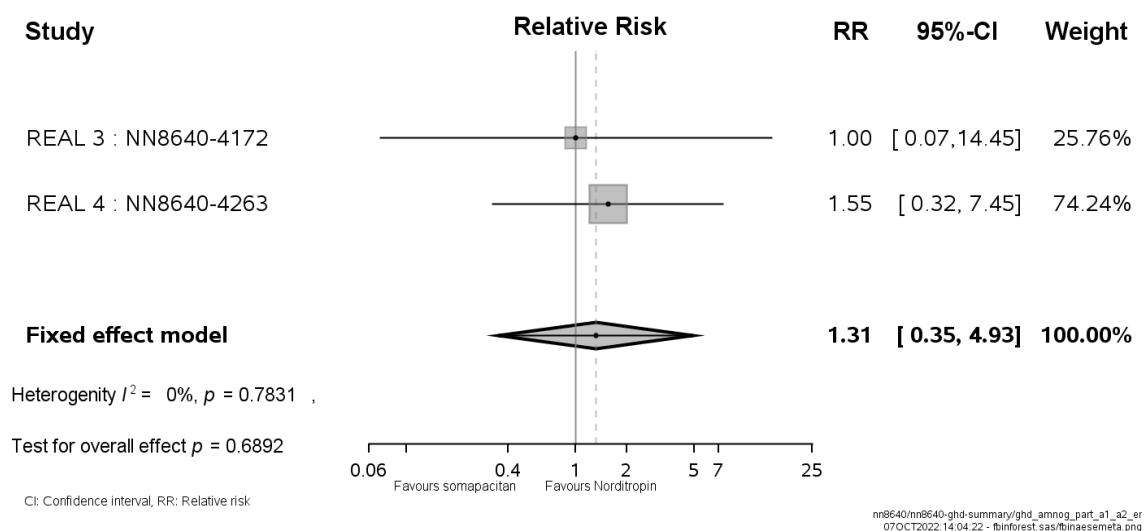


Abbildung 4-63: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®

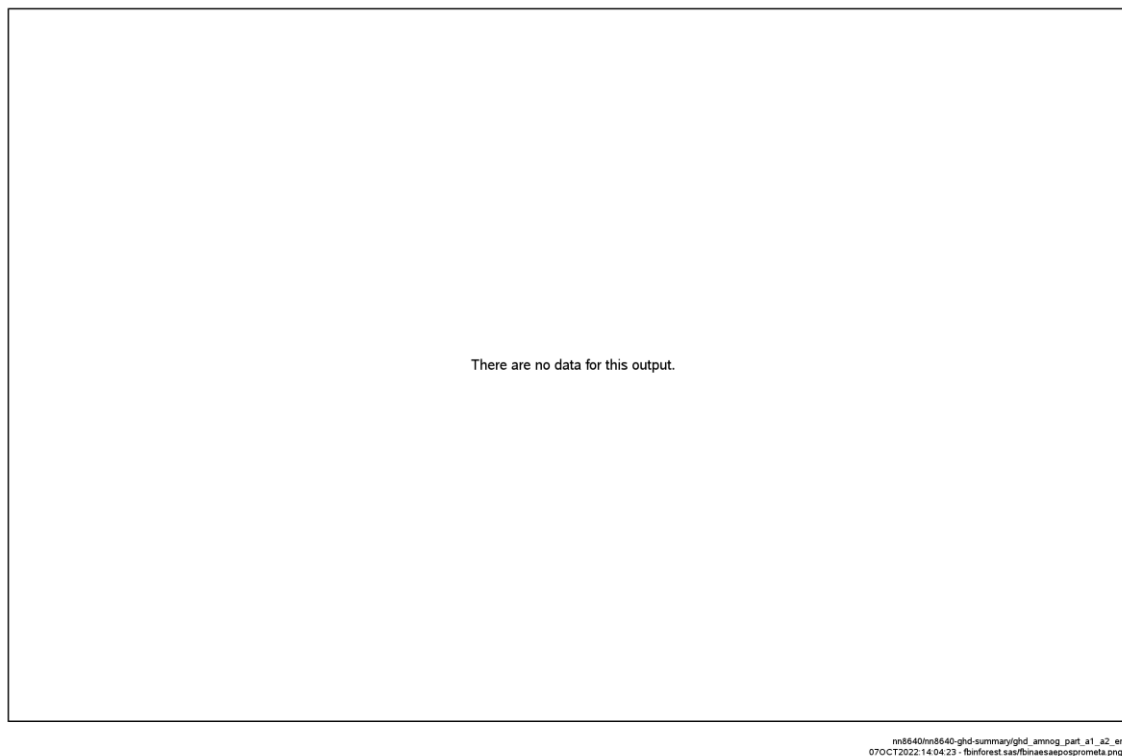


Abbildung 4-64: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®18}

¹⁸ Da in der Studie REAL 4 bis Woche 52 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

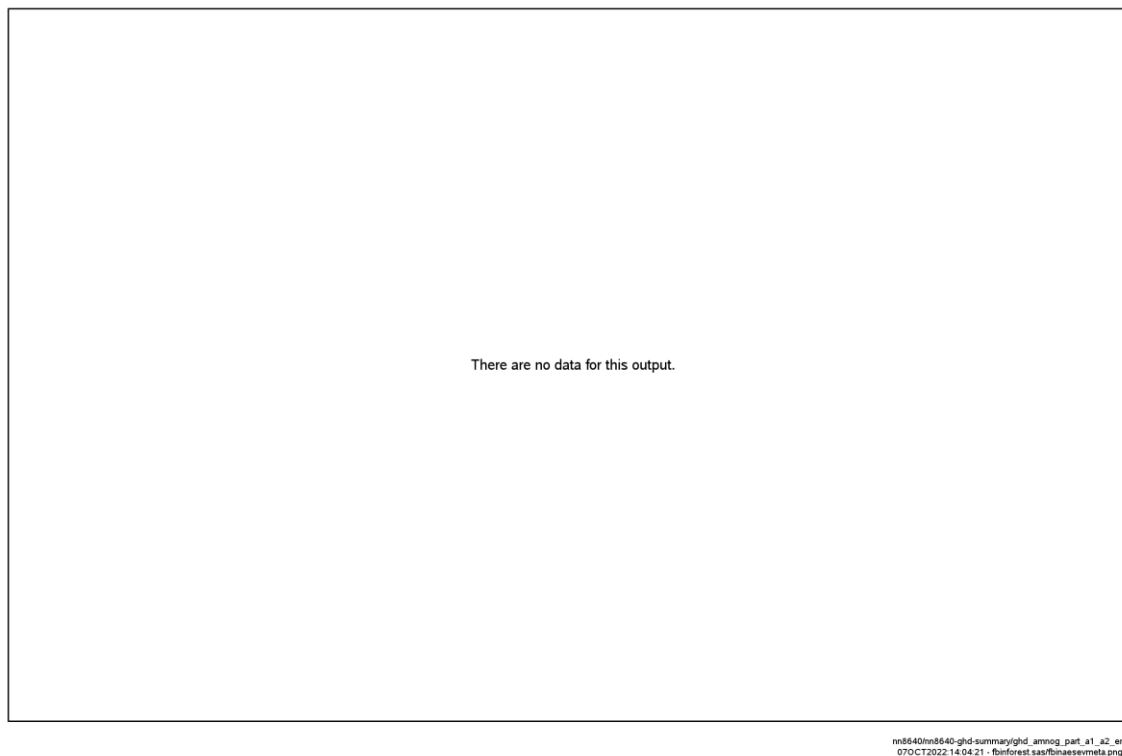


Abbildung 4-65: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Schwere UE bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin®¹⁹

¹⁹ Da in der Studie REAL 3 bis Woche 52 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

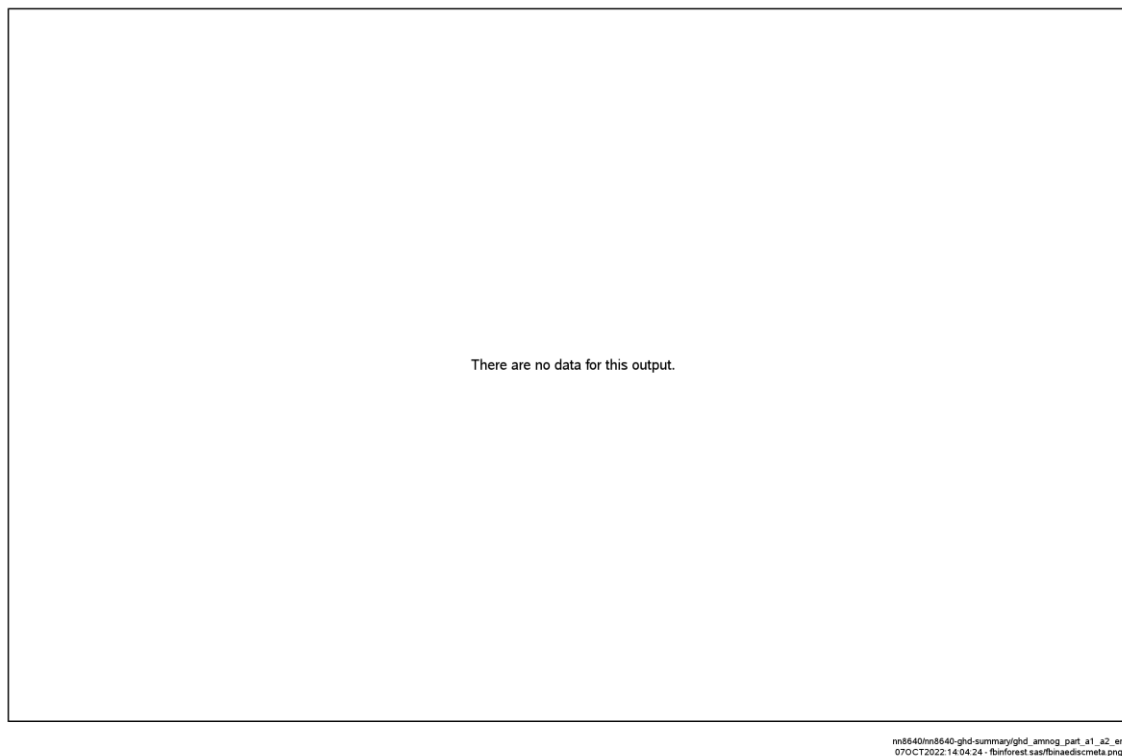


Abbildung 4-66: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®20}

²⁰ Da in der Studie REAL 4 bis Woche 52 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.



Abbildung 4-67: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Todesfälle aufgrund von UE bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®21}

In der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigte sich in den Forest Plots zu den Analysen jeglicher UE (Abbildung 4-61), jeglicher UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat (Abbildung 4-62) sowie der SUE (Abbildung 4-63) keine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse. Für die Gesamtaussage zu den Gesamtraten der UE in diesen Auswertungen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ werden die Ergebnisse der Meta-Analyse betrachtet (Tabelle 4-71).

Für die übrigen Auswertungen der Gesamtraten der UE konnte die Heterogenität nicht geschätzt werden, da in einer der beiden Studien keine Ereignisse auftraten. Da eine gemeinsame Effektschätzung in diesem Fall nicht sinnvoll ist, werden die Ergebnisse zwar dargestellt, für die Gesamtaussage wird jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen (Tabelle 4-59).

²¹ In beiden Studien sind keine Todesfälle eingetreten. Auf die Darstellung des Forest Plots wird daher verzichtet.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der UE-Gesamtraten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (SAS, <i>in-trial</i>)							
Studie Datenschnitt	Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Jegliche UE							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	107 (73,3) 54 (65,9)	1,11 [0,93; 1,34]	1,42 [0,79; 2,55]	7,43 [-5,09; 19,96]	0,2548
Jegliche UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat ^a							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	29 (19,9) 12 (14,6)	1,36 [0,73; 2,51]	1,45 [0,69; 3,02]	5,23 [-4,79; 15,25]	0,3310
Schwerwiegende UE							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	7 (4,8) 3 (3,7)	1,31 [0,35; 4,93]	1,33 [0,33; 5,27]	1,14 [-4,20; 6,48]	0,6892
Schwerwiegende UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat ¹							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	1 (0,7) 0 (0,0)	1,69 [0,07; 41,11]	1,70 [0,07; 42,23]	0,68 [-0,65; 2,02]	0,7460
UE nach Schweregrad - schwer							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	4 (2,7) 1 (1,2)	2,25 [0,26; 19,77]	2,28 [0,25; 20,76]	1,52 [-2,04; 5,08]	0,4657
Therapieabbruch aufgrund von UE							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	0 (0,0) 2 (2,4)	0,11 [0,01;2,32]	0,11 [0,01;2,32]	-2,44 [-5,78;0,90]	0,1575
UE, die zum Tod führten							
REAL 3 + REAL 4 52 Wochen	Somapacitan Norditropin®	146 82	0 (0,0) 0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; n.a.: nicht auswertbar;

a: Als UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat gelten UE, für die vom Prüfarzt ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem jeweils verabreichten Prüfpräparat festgestellt worden ist; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet.

P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald-Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet.

Post hoc-Analyse

Bis Woche 52 ist bei 73,3 % (107/146) der Patienten unter Somapacitan und 65,9 % (54/82) der Patienten unter Norditropin® mindestens ein UE aufgetreten (Tabelle 4-71). Dieser Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,2548$). UE, die in einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfartzneimittel standen, sind bei 19,9 % bzw. 14,6 % der Patienten in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe berichtet worden.

SUE wurden bei 4,8 % (7/146) der Patienten unter Somapacitan und 3,7 % (3/82) der Patienten unter Norditropin® berichtet ($p = 0,6892$).

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA

Jegliche UE nach SOC und PT

Alle Forest Plots zur Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 zu unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC und PT befinden sich in ANHANG 4G. Die Heterogenitätsstatistik innerhalb der Forest Plots zeigt, dass keine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zu jeglichen UE nach SOC und PT zwischen den beiden Studien besteht. Es wird daher auf die Ergebnisse der gepoolten Auswertung der Studien REAL 3 und REAL 4 zurückgegriffen, die in Tabelle 4-72 dargestellt sind.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse

Jegliche UE (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Somapacitan	146	58 (39,7)	0,90	0,84	-4,18	0,5351
Norditropin®	82	36 (43,9)	[0,66; 1,24]	[0,49; 1,46]	[-18,9; 9,18]	
PT Nasopharyngitis						
Somapacitan	146	18 (12,3)	1,12	1,14	1,35	0,7622
Norditropin®	82	9 (11,0)	[0,53; 2,39]	[0,49; 2,67]	[-7,3; 9,97]	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Somapacitan	146	25 (17,1)	1,17	1,21	2,49	0,6267
Norditropin®	82	12 (14,6)	[0,62; 2,20]	[0,57; 2,55]	[-7,3; 12,3]	
PT Fieber						
Somapacitan	146	11 (7,5)	0,88	0,87	-1,00	0,7875
Norditropin®	82	7 (8,5)	[0,36; 2,19]	[0,32; 2,35]	[-8,4; 6,41]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Somapacitan	146	19 (13,0)	1,33	1,38	3,26	0,4694
Norditropin®	82	8 (9,8)	[0,61; 2,91]	[0,58; 3,32]	[-5,2; 11,7]	
PT Kopfschmerzen						
Somapacitan	146	16 (11,0)	1,50	1,56	3,64	0,3782
Norditropin®	82	6 (7,3)	[0,61; 3,68]	[0,59; 4,15]	[-3,9; 11,2]	

Jegliche UE (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Somapacitan	146	19 (13,0)	1,52	1,60	4,48	0,3155
Norditropin®	82	7 (8,5)	[0,67; 3,47]	[0,64; 3,99]	[-3,7; 12,6]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Somapacitan	146	17 (11,6)	1,06	1,07	0,67	0,8791
Norditropin®	82	9 (11,0)	[0,50;2,27]	[0,45;2,52]	[-7,9;9,20]	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Somapacitan	146	18 (12,3)	2,53	2,74	7,45	0,0832
Norditropin®	82	4 (4,9)	[0,89; 7,22]	[0,90; 8,40]	[0,37; 14,5]	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Somapacitan	146	17 (11,6)	1,36	1,41	3,11	0,4676
Norditropin®	82	7 (8,5)	[0,59; 3,15]	[0,56; 3,56]	[-4,9; 11,1]	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Somapacitan	146	17 (11,6)	1,91	2,03	5,55	0,1865
Norditropin®	82	5 (6,1)	[0,73; 4,99]	[0,72; 5,72]	[-1,8; 12,9]	
PT Schmerz in einer Extremität						
Somapacitan	146	13 (8,9)	3,65	3,91	6,47	0,0830
Norditropin®	82	2 (2,4)	[0,84; 15,8]	[0,86; 17,8]	[0,77; 12,2]	

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: *System Organ Class* (nach MedDRA); PT: *Preferred Term* (nach MedDRA); n.a.: nicht auswertbar;

Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet.

P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald-Test). Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet.

Post hoc-Analyse

Am häufigsten wurden UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit jeweils 39,7 % (58/146) bzw. 43,9 % (36/82) der Patienten unter Somapacitan bzw. Norditropin® berichtet. Seltener traten auch jegliche UE in der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ (Somapacitan: 12,3 %; Norditropin®: 11,0 %), der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Somapacitan: 17,1 %; Norditropin®: 14,6 %) sowie SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Somapacitan: 13,0 %; Norditropin®: 9,8 %) auf.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden in keiner SOC oder PT festgestellt (Tabelle 4-72).

SUE nach SOC und PT

In der gepoolten Auswertung der Studien REAL 3 und REAL 4 sind keine SUE aufgetreten, die den Anforderungen der Modulvorlage zur Darstellung nach SOC und PT entsprechen (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – SUE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse

Schwerwiegende UE nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SUE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten auf						
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald- Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Post hoc-Analyse						

Schwere UE nach SOC und PT

In der Meta-Analyse der beiden Studien REAL3 und REAL 4 traten keine UE mit Schweregrad „schwer“ auf, die den Anforderungen einer Darstellung nach SOC und PT gemäß Modulvorlage entsprechen (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Schwere UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse

Schwere UE nach SOC und PT (bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)					
N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten auf					
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald- Test);					

Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet.

Post hoc-Analyse

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Eine deskriptive Darstellung aller UE, die in den Studien REAL 3 und REAL 4 zum Therapieabbruch führten, ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus der Meta-Analyse

Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)				
Behandlung	Somapacitan		Norditropin®	
SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
52 Wochen				
SOC Erkrankungen des Immunsystems	146	0	82	1 (1,2)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	146	0	82	1 (1,2)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	146	0	82	1 (1,2)
PT Nephrotisches Syndrom	146	0	82	1 (1,2)
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb der PT bzw. der übergeordneten SOC bis zum Analysezeitpunkt; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA);				
<i>Post hoc-Analyse</i>				

Zusätzliche Auswertungen

Reaktionen an der Einstichstelle

Reaktionen an der Einstichstelle waren in beiden Studien REAL 3 und REAL 4 sehr selten. Aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen der Studie REAL 3 nach 52 Wochen konnte die Heterogenität der Ergebnisse nicht eingeschätzt werden (Abbildung 4-68). Die Ergebnisse der gepoolten Auswertung der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 werden zwar dargestellt (Tabelle 4-76), für die Gesamtaussage wird jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien (Tabelle 4-68) verwiesen.

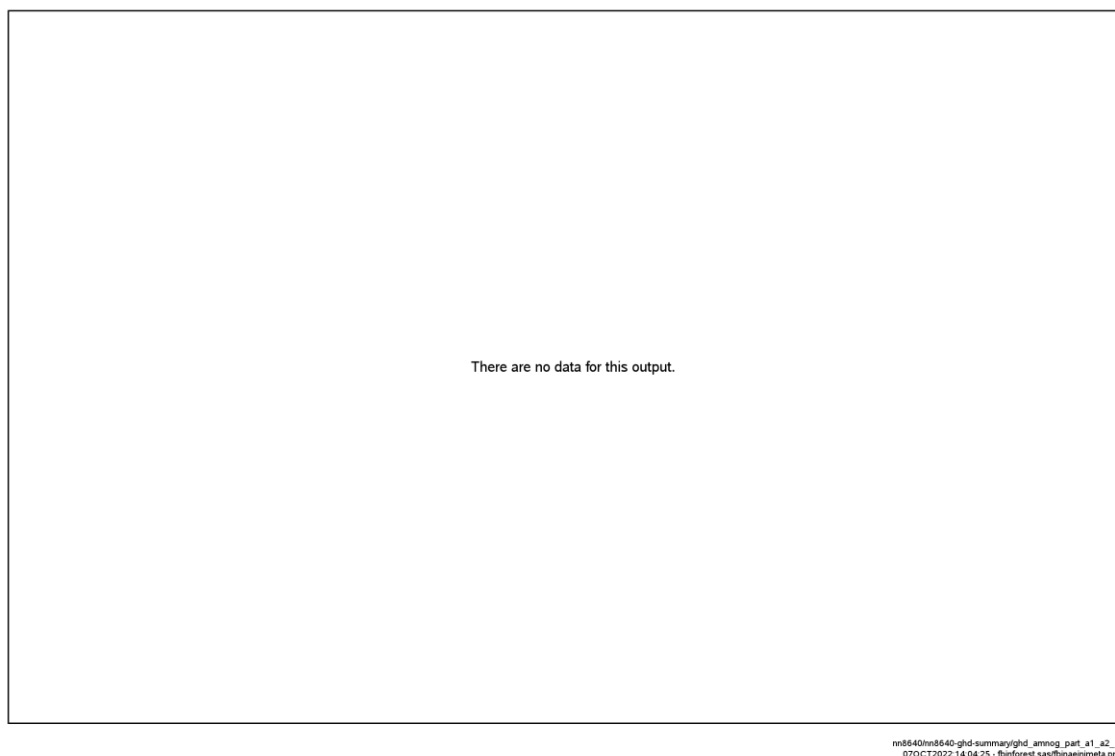


Abbildung 4-68: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichsstelle bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®22}

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu „Reaktionen an der Einstichsstelle“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse

Reaktionen an der Einstichsstelle - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate						
Somapacitan	146	2 (1,4)	0,37	0,37	-2,29	0,2763
Norditropin [®]	82	3 (3,7)	[0,06; 2,20]	[0,06; 2,24]	[-6,77; 2,19]	

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall;
Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet.
P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald- Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden

²² Da in der Studie REAL 3 bis Woche 52 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

Reaktionen an der Einstichstelle - REAL 3 + REAL 4 (SAS, <i>in-trial</i>)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. <i>Post hoc</i> -Analyse						

Medikationsfehler

In der Meta-Analyse der REAL 3 und REAL 4 zum Auftreten von Medikationsfehlern konnte die Heterogenität der Ergebnisse deshalb nicht geschätzt werden, da in der Studie REAL 3 bei keinem Patienten Medikationsfehler berichtet worden sind. (Abbildung 4-69). Die Ergebnisse der gepoolten Auswertung der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 werden zwar dargestellt (Tabelle 4-77), für die Gesamtaussage wird jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70) verwiesen.

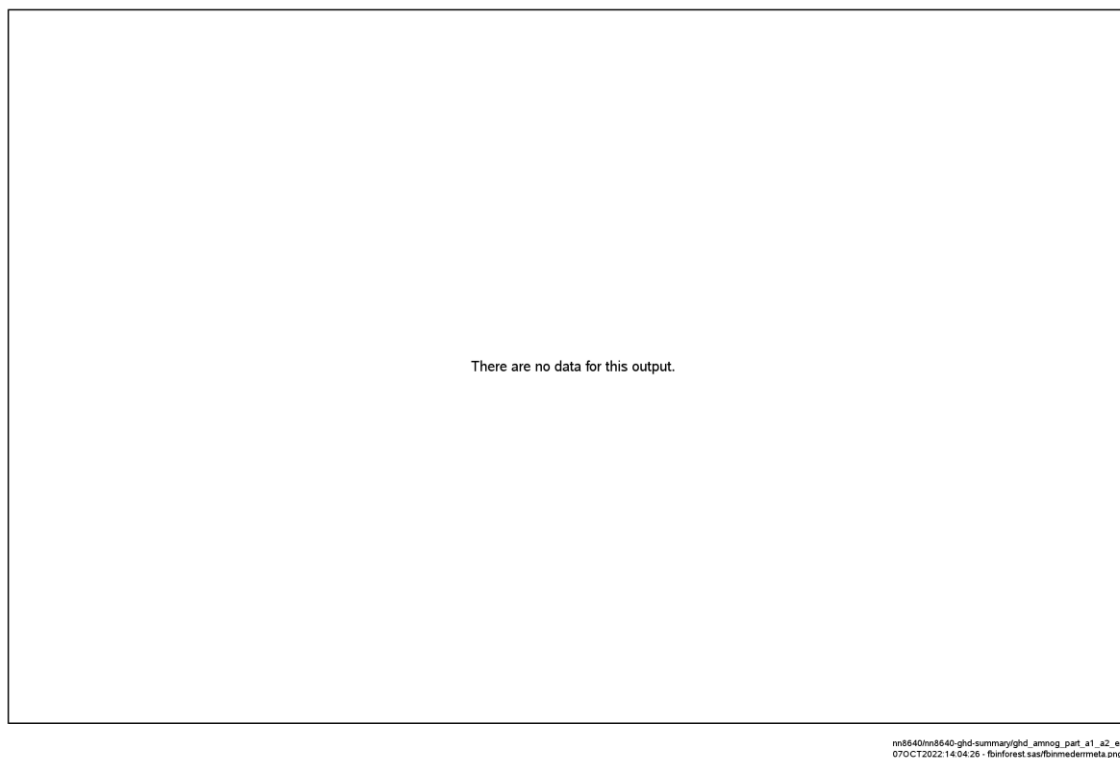


Abbildung 4-69: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Medikationsfehler bis Woche 52 (SAS, *in-trial*); Somapacitan versus Norditropin^{®23}

²³ Da in der Studie REAL 3 bis Woche 52 keine Ereignisse eingetreten sind, konnte die Heterogenität der Studienergebnisse nicht geschätzt werden. Auf die Darstellung des Forest-Plots wird daher verzichtet.

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu „Medikationsfehlern“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse

Medikationsfehler - REAL 3 + REAL 4 (SAS, in-trial)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate						
Somapacitan	146	2 (1,4)	0,37	0,37	-2,29	0,2763
Norditropin®	82	3 (3,7)	[0,06; 2,20]	[0,06; 2,24]	[-6,77; 2,19]	
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald- Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Post hoc-Analyse						

Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen für Somapacitan ein insgesamt ähnlich gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie für Norditropin®.

Weder auf Einzelstudien- noch auf gepoolter Studienebene über den gesamten Beobachtungszeitraum (Tabelle 4-59) noch in der gepoolten Auswertung der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 bis Woche 52 (Tabelle 4-71) wurden relevante Unterschiede in der Häufigkeit jeglicher UE (Somapacitan: 73,3 %; Norditropin®: 65,9 %) berichtet (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,93; 1,34] p = 0,2548). Fast alle UE waren nicht schwer (mild oder moderat) (Tabelle 4-71). Dabei handelte es sich am häufigsten um respiratorische Infekte (aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“) (Tabelle 4-72). Schwere UE (Tabelle 4-59) und SUE (Tabelle 4-71) traten lediglich bei einzelnen Patienten und unter der Behandlung mit Somapacitan bzw. Norditropin® ähnlich selten auf. Nur bei einem Patienten in der Norditropin®-Gruppe der Studie REAL 3 wurde die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 4-66). Es sind keine Todesfälle in den Studien berichtet worden (Tabelle 4-59).

Aus den Zusatzauswertungen der UE ergibt sich, dass Reaktionen an der Einstichstelle und Medikationsfehler bei beiden Präparaten sehr selten vorkamen und es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab (Tabelle 4-68; Tabelle 4-69; Tabelle 4-70).

Zusammenfassend konnten im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ weder statistisch signifikante noch relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan und der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® festgestellt werden. Damit zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheits- und

Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁴

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-78: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Endpunkt			
Körperhöhen-SDS			
Körperhöhen-SDS, Änderung von Baseline bis Woche 52	○	○	○
GHD-CIM ObsRO			
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Gesamtscore	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Gesamtscore	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Körperliche Funktion	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Körperliche Funktion	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Emotionales Wohlbefinden	○	○	○

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Endpunkt			
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Emotionales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Gesamtscore	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Gesamtscore	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Gesamtscore	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Gesamtscore	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden	○	○	○

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Endpunkt			
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden	○	○	○
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden	n.d.	n.d.	n.d.
GHD-CTB ObsRO			
GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen: Gesamtscore (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen: Gesamtscore (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen: Physische Domäne (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen: Physische Domäne (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 26 Wochen: Domäne Beeinträchtigung (Algorithmus II)	○	○	○
GHD-CTB ObsRO nach 52 Wochen: Domäne Beeinträchtigung (Algorithmus II)	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse			
Jegliche UE	○	○	○
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach Schweregrad - schwer	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbruch aufgrund von UE	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	n.d.	n.d.	n.d.
Medikationsfehler	n.d.	n.d.	n.d.

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Endpunkt ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt. Subgruppe EU umfasst die Länder Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Lettland, Polen, Slowenien, Spanien und Schweden.			

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, wurden in den Studienprotokollen der bewertungsrelevanten Studien REAL 3 und REAL 4 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung wurden deshalb Subgruppenanalysen gemäß der Modulvorlage für die folgenden Effektmodifikatoren *post hoc* durchgeführt:

- Alter (< 6 Jahre/ ≥ 6 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (EU/Japan/Rest der Welt)

Eine detaillierte Begründung für die Auswahl der Effektmodifikatoren sowie der Trennpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.5. Da die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt wurden, haben sie generell keinen Beweischarakter und können nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden [8].

Gemäß Modulvorlage gelten bei Vorliegen mehrerer Studien und der Durchführung von Meta-Analysen zu diesen Studien die für Subgruppenanalysen relevanten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, nicht für die Einzelstudien. Da die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Auswertungen in den patientenrelevanten Endpunkten zum Großteil auf einer gemeinsamen Effektschätzung beruhen, wurden Subgruppenanalysen ausschließlich auf Ebene der Meta-Analyse der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 durchgeführt und keine Subgruppenanalysen auf Einzelstudienebene berechnet. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte „Wachstumsgeschwindigkeit“, „GHD-PTB“, „G-DAT“ und „GH-PPQ“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Eine Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-78 dargestellt.

Eine Auswertung der Subgruppen erfolgte entsprechend der Modulvorlage nur in den Fällen, bei denen die resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfassten bzw. mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (bei binären Variablen).

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Interaktions-p-Wert		
	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Anthropometrische Parameter			
Körperhöhen-SDS, Änderung von Baseline bis Woche 52 ^a	0,7488	0,4684	0,0928
GHD-CIM ObsRO			
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Gesamtscore ^a	0,4908	0,7923	0,7426
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Gesamtscore ^a	0,6051	0,7298	0,9874
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Körperliche Funktion ^a	0,8517	0,8163	0,1531
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Körperliche Funktion ^a	0,2344	0,7058	0,0710
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Soziales Wohlbefinden ^a	0,2810	0,9217	0,0823
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Soziales Wohlbefinden ^a	0,2449	0,6505	0,5722
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Emotionales Wohlbefinden ^a	0,5561	0,2439	0,5096
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Emotionales Wohlbefinden ^a	0,4302	0,4924	0,2354
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Gesamtscore ^b	0,8433	0,3001	0,1697
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Gesamtscore ^b	0,9026	0,7770	0,3255
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Gesamtscore	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Gesamtscore	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Körperliche Funktion ^b	0,2197	0,0888	0,0035
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Körperliche Funktion ^b	0,1803	0,3889	0,0242

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Interaktions-p-Wert		
Endpunkt	Alter (< 6 / ≥ 6 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Körperliche Funktion	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden ^b	0,8433	0,3001	0,1697
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden ^b	0,9026	0,7770	0,3255
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden ^b	0,9063	0,2704	0,5980
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Soziales Wohlbefinden ^b	n.a.	0,7715	0,3857
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden ^b	0,9855	0,8024	0,5012
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden ^b	0,8162	0,9169	0,6690
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden ^b	n.a.	n.a.	0,5697
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Emotionales Wohlbefinden	n.d.	n.d.	n.d.
GHD-CTB ObsRO			
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Gesamtscore (Algorithmus II) ^a	0,7056	0,3715	0,3047
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Gesamtscore (Algorithmus II) ^a	0,8063	0,3024	0,5638

Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4	Interaktions-p-Wert		
Endpunkt	Alter ($< 6 / \geq 6$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region (EU / Japan / Rest der Welt)
GHD-CIM ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Physische Domäne (Algorithmus II) ^a	0,5220	0,8170	0,1253
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Physische Domäne (Algorithmus II) ^a	0,6558	0,2761	0,3003
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Emotionales Wohlbefinden (Algorithmus II) ^a	0,9145	0,1395	0,6212
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Emotionales Wohlbefinden (Algorithmus II) ^a	0,8023	0,8301	0,6521
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 26: Domäne Beeinträchtigung (Algorithmus II) ^a	0,2186	0,4741	0,2478
GHD-CTB ObsRO, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne Beeinträchtigung (Algorithmus II) ^a	0,5706	0,3071	0,9192
Unerwünschte Ereignisse			
Jegliche UE ^b	0,8534	0,0901	0,4582
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach Schweregrad - schwer	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbruch aufgrund von UE	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	n.d.	n.d.	n.d.
Medikationsfehler	n.d.	n.d.	n.d.
n.d.: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt.; n.a.: nicht auswertbar; a: P-Wert: 2-seitiger p-Wert für den Test auf Subgruppeninteraktion (F-test). b: P-Wert: Nicht-adjustierter p-Wert für den Test auf keinen Interaktionseffekt (Breslow-Day-Test für stratifizierte 2x2 Kontingenztafeln); Ein Interaktions-p-Wert bei binären Variablen wurde berechnet, wenn der benötigte Effektschätzer (OR) für mindestens 2 Subgruppen (bei 2 Merkmalsausprägungen: genau 2 Subgruppen) dieses Subgruppenmerkmals verfügbar war. Falls in einer Subgruppe kein Ereignis in einer Behandlungsgruppe verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR der jeweiligen Subgruppe eine Nullzellenkorrektur durchgeführt. Falls in einer Subgruppe in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und das OR für die jeweilige Subgruppe nicht berechnet. Subgruppe EU umfasst die Länder Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Lettland, Polen, Slowenien, Spanien und Schweden. Post hoc-Analyse			

In Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für alle betrachteten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 4-78) dargestellt. Positive Interaktionsterme ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.

Wie bereits beschrieben tragen *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalysen einen lediglich explorativen Charakter und können nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese hinsichtlich einer realen Effektmodifikation interpretiert werden. Bedingt durch die enorme Anzahl der zusätzlich durchgeführten Hypothesentests besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art, d.h. falsch positive Ergebnisse zu bekommen (sog. Alphafehler-Kumulierung). Werden Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ als signifikant ($p\text{-Wert} < 0,05$) gewertet, ist jede Auswertung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Bei den insgesamt 87 durchgeführten Subgruppenauswertungen zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ muss daher mit 4 falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden.

Insgesamt wurden 2 positive Interaktionstests festgestellt (Tabelle 4-79). Diese geringe Anzahl liegt unterhalb der erwarteten Anzahl rein zufallsbedingt positiver Ergebnisse, so dass diese Ergebnisse potenziell falsch-positiv sind. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden alle Ergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm dennoch dargestellt und auf Plausibilität geprüft.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden gemäß Modulvorlage nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten p-Werten der Interaktionsterme dargestellt (Tabelle 4-80). Die Darstellung der übrigen Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-F.

Statistisch signifikante ($p < 0,05$) p-Werte der Interaktionsterme wurden für den Effektmodifikator Region für folgende Analysen identifiziert (Tabelle 4-80):

- Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 26 Wochen: Domäne Körperliche Funktion: $p = 0,0035$;
- Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne Körperliche Funktion: $p = 0,0242$;

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4

Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem (p < 0,05) Interaktionsterm (Meta-Analyse der REAL 3 + REAL 4, FAS, <i>in-trial</i>)						
Subgruppe	Behandlung	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte): Domäne "Körperliche Funktion" nach 26 Wochen (SG: Region; p-Wert der Interaktion: 0,0035)						
EU	Somapacitan (N = 15)	0	0,13 [0,01; 2,67]	0,10 0,00; 2,81]	-20,00 [-55,06; 15,06]	0,1829
	Norditropin® (N = 5)	1 (20,0)				
Japan	Somapacitan (N = 22)	0	0,07 [0,00; 1,25]	0,05 [0,00; 1,05]	-28,57 [-52,24; -4,91]	0,0709
	Norditropin® (N = 14)	4 (28,6)				
Rest der Welt	Somapacitan (N = 104)	18 (17,3)	1,67 [0,70; 3,98]	1,81 [0,68; 4,86]	6,96 [-3,73; 17,65]	0,2443
	Norditropin® (N = 58)	6 (10,3)				
Responder für den GHD-CIM ObsRO (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte): Domäne "Körperliche Funktion" nach 52 Wochen (SG: Region; p-Wert der Interaktion: 0,0242)						
EU	Somapacitan (N = 15)	0	0,13 [0,01; 2,67]	0,10 0,00; 2,81]	-20,00 [-55,06; 15,06]	0,1829
	Norditropin® (N = 5)	1 (20,0)				
Japan	Somapacitan (N = 22)	1 (4,5)	0,16 [0,02; 1,28]	0,12 [0,01; 1,21]	-24,04 [-49,24; 1,19]	0,0842
	Norditropin® (N = 14)	4 (28,6)				
Rest der Welt	Somapacitan (N = 104)	23 (22,1)	1,28 [0,66; 2,50]	1,36 [0,60; 3,11]	4,87 [-7,70; 17,45]	0,4660
	Norditropin® (N = 58)	10 (17,2)				

Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem ($p < 0,05$) Interaktionsterm (Meta-Analyse der REAL 3 + REAL 4, FAS, <i>in-trial</i>)						
Subgruppe	Behandlung	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Responder zum Analysezeitpunkt; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die Konfidenzintervallgrenzen wurden basierend auf einer Vierfeldertafel des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ein Ereignis während des Studienzeitraums eingetreten oder nicht) abgeleitet. P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel auf relatives Risiko (Wald-Test); Falls in einer Zelle der Vierfeldertafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Insgesamt 10 Patienten der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Estland, Ungarn, Irland, Lettland, Norwegen, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind in der FAS-Analysepopulation nicht eingeschlossen. Subgruppe EU umfasst die Länder Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Lettland, Polen, Slowenien, Spanien und Schweden. <i>Post hoc</i>-Analyse						

In der Subgruppenanalyse der Domäne „Körperliche Funktion“ des GHD-CIM ObsRO nach Region zeigten sich zu beiden Analysezeitpunkten (nach 26 bzw. 52 Wochen) numerische Unterschiede in den Effektrichtungen innerhalb der Subgruppen EU und Japan gegenüber der Subgruppe Rest der Welt (Tabelle 4-80). Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder auf der Gesamtpopulation (Tabelle 4-38), noch innerhalb der einzelnen Subgruppen statistisch signifikant (Tabelle 4-80). Diese rein numerischen Abweichungen spiegeln sich nicht in anderen Domänenscores des Fragebogens wider (siehe Tabelle 4-38). Sie können insbesondere der geringen Größe der Subgruppen EU und Japan und dementsprechend geringen Ereigniszahlen geschuldet sein und sind, vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für falsch positive Ergebnisse, höchstwahrscheinlich zufällig entstanden. Deshalb wird von keiner Effektmodifikation im Endpunkt GHD-CIM ObsRO durch das Merkmal Region ausgegangen.

Damit ergeben sich keine Hinweise auf eine potenzielle Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht und Region.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-81: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN8640-4172	REAL 3	Studienberichte [75-77] Studienregistereinträge [61-66], Studienpublikationen [56-58], <i>Post hoc</i> durchgeführte Datenanalysen gemäß Modulvorlage [83].
NN8640-4263	REAL 4	Studienberichte [78, 79] Studienregistereinträge [67-71], Studienpublikationen [59, 60], <i>Post hoc</i> durchgeführte Datenanalysen gemäß Modulvorlage [83].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 herangezogen (Tabelle 4-81).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Somapacitan bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels im vorliegenden Modul werden Ergebnisse von zwei RCTs, REAL 3 und REAL 4 herangezogen. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) meta-analytisch zusammengefasst. Von dieser Maßgabe wurde abgewichen, wenn eine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund einer statistisch signifikanten Heterogenität der Ergebnisse nicht möglich war oder die Heterogenität nicht geschätzt werden konnte. In solchen Fällen werden für die Aussage zum Zusatznutzen die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet. Da die Studie REAL 3 mit 156 Wochen eine deutlich längere Studiendauer hatte als die Studie REAL 4 mit 52 Wochen, wurden die Ergebnisse der REAL 3 zu Woche 156 zusätzlich einzeln betrachtet. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte wurde keine Meta-Analyse berechnet.

REAL 3

Die Studie REAL 3 ist eine multinationale, randomisierte und aktiv kontrollierte, offene Phase 2-Studie, die die Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Somapacitan im direkten Vergleich gegenüber dem einmal täglichen Wachstumshormon-Präparat Norditropin® ermöglicht. Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit insgesamt 28 pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel herangezogen, die durchgehend für einen Zeitraum von bis zu 156 Wochen Somapacitan in der zugelassenen Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche bzw. Norditropin® in der Dosierung von 0,034 mg/kg/Tag erhielten.

Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppeneinteilung gewährleistet waren. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baseline-Kriterien Region (Japan oder Rest der Welt) und innerhalb der Subgruppe „Rest der Welt“ zusätzlich nach den Altersgruppen (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre) und Geschlecht (Mädchen oder Jungen), um trotz der vergleichsweise geringen Patientenzahlen eine homogene Verteilung dieser Faktoren zu ermöglichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als **niedrig** eingestuft. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für Ergebnisse, die durch Patienten bzw. deren Angehörige subjektiv berichtet worden sind. Hierunter fallen die Fragebögen „GHD-CIM ObsRO“, „GHD-CTB ObsRO“, „GHD-PTB“ und „GH-PPQ“ sowie Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für SUE, die sich definitionsgemäß aufgrund

ihrer Natur objektiv erfassen lassen). Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als mäßig eingestuft. Für die objektiv erfassten Endpunkte „Körperhöhen-SDS“ und „Wachstumsgeschwindigkeit“ führt eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, so dass diese Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden und damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen. Gemäß der Definition der Evidenzstufen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entsprechen randomisierte klinische Studien, wie die REAL 3, der zweithöchsten Evidenzstufe (**Evidenzstufe Ib**).

REAL 4

Die Studie REAL 4 ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie der Phase 3, die die Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Somapacitan im direkten Vergleich gegenüber Norditropin® ermöglicht. Insgesamt wurden 200 pädiatrische Patienten mit einem Wachstumshormonmangel randomisiert und für 52 Wochen entweder mit Somapacitan in der zugelassenen Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche oder Norditropin® in der Dosierung 0,034 mg/kg/Tag behandelt. Die Randomisierung wurde nach Region (Japan oder Rest der Welt), Altersgruppe (< 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre), Geschlecht (Mädchen oder Jungen) sowie der höchsten gemessenen GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 µg/L oder ≥ 7,0 µg/L) stratifiziert, um eine Gleichverteilung dieser Faktoren innerhalb der Behandlungsgruppen sicherzustellen.

Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppeneinteilung gewährleistet waren. Es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch, abgesehen vom offenen Studiendesign, auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Somit wird das Verzerrungspotential der Studie REAL 4 auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für Ergebnisse, die durch Patienten bzw. deren Angehörige subjektiv berichtet worden sind. Hierunter fallen die Fragebögen „GHD-CIM ObsRO“, „GHD-CTB ObsRO“, „GHD-PTB“, „G-DAT“ und „GH-PPQ“ sowie Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für SUE, die sich definitionsgemäß aufgrund ihrer Natur objektiv erfassen lassen). Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als mäßig eingestuft. Für die objektiv erfassten Endpunkte „Körperhöhen-SDS“ und „Wachstumsgeschwindigkeit“ führt eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, so dass diese Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden und damit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen. Gemäß der Definition der Evidenzstufen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entsprechen randomisierte klinische Studien, wie die REAL 4, der zweithöchsten Evidenzstufe (**Evidenzstufe Ib**).

Validität der Endpunkte

Alle zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte „Körperhöhen-SDS“, „GHD-CIM ObsRO“, „GHD-CTB ObsRO“ und „Unerwünschte Ereignisse“ sind patientenrelevant, valide und geeignet operationalisiert worden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Messung der Körperhöhe in den Studien REAL 3 und REAL 4 erfolgte gemäß den Empfehlungen der *European Medicines Agency* (EMA)-Leitlinie [28]. Für einen adäquaten Vergleich der Körperhöhe unabhängig von der Variabilität unterschiedlicher Altersgruppen und Geschlechter wurde diese nach Alter und Geschlecht in Form des SDS bzw. z-Scores standardisiert. Aufgrund der Operationalisierung ist der Endpunkt Körperhöhen-SDS daher valide.

Der Fragebogen GHD-CIM ObsRO ist ein valider Fragebogen, der die Beurteilung der Krankheitslast betroffener Kinder mit einem Wachstumshormonmangel aus der Beobachterperspektive durch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ermöglicht. Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte nach den wissenschaftlichen Grundsätzen der FDA und EMA, sowie Leitlinien der ISPOR unter Einbezug von pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 9 bis unter 13 Jahren, sowie von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von betroffenen Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 9 Jahren [33]. Die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigen gute psychometrische Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [33]. Die Untersuchung der Daten aus der Validierungsstudie ergab auch, dass die PRO-Version hohe Deckeneffekte aufwies, die in den Beobachterdaten überwiegend nicht beobachtet wurden. Daher wurde entschieden, nur die ObsRO-Version beizubehalten, die für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel im Alter von 4 bis unter 13 Jahren geeignet ist.

Mit dem Fragebogen GHD-CTB wurde in den Studien REAL 3 und REAL 4 das erste und einzige krankheitsspezifische Instrument eingesetzt, um das Ausmaß der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit Wachstumshormonmangel zu messen. Dieser Fragebogen wurde nach den wissenschaftlichen Grundsätzen der FDA, der EMA sowie den Leitlinien der ISPOR entwickelt [38-40]. Nach Abschluss der Konzept-Entwicklungsphase, die u. a. eine Literaturrecherche, Interviews mit Klinikern, Fokusgruppen-Interviews in Deutschland und telefonische Interviews in den USA und Großbritannien mit betroffenen Kindern im Alter von 8 bis unter 13 Jahren sowie Eltern betroffener Kinder im Alter von 4 bis unter 13 Jahren umfasste, wurde dieser in einer nicht-interventionellen, multizentrischen, Klinik-basierten Studie nach einem *a priori* festgelegten statistischen Analyseplan validiert [9]. Während der Entwicklung des Fragebogens hatte sich gezeigt, dass eine verlässliche und valide Selbsteinschätzung für Kinder unter 9 Jahren nicht möglich ist, so dass zwei Versionen des Fragebogens entwickelt wurden – eine PRO-Version zur Selbsteinschätzung für Kinder von 9 bis unter 13 Jahren, sowie eine ObsRO-Version zur Fremdeinschätzung durch Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von betroffenen Kindern im Alter von 4 bis unter 9 Jahren [41]. Die Items in beiden Versionen beleuchten die gleichen Fragestellungen aus unterschiedlichen Perspektiven. Die Validierung des GHD-CTB erfolgte auf einem gepoolten Datenset für beide

Versionen gemeinsam. Die gezeigten psychometrischen Eigenschaften lassen erkennen, dass es sich beim GHD-CTB um einen verlässlichen und validen Fragebogen handelt [41].

Die Erhebung der Therapiebelastung in den Studien REAL 3 und REAL 4 erfolgte durch eine Fremdeinschätzung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für alle eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mithilfe der ObsRO-Version des GHD-CTB-Fragebogens, basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes. Unter Berücksichtigung der vergleichsweise jungen Patientenpopulation der beiden Studien (zu Baseline waren die Kinder im Durchschnitt etwa 6 Jahre alt, vgl. Tabelle 4-12 (REAL 3) und Tabelle 4-15 (REAL 4)) erscheint dieses Vorgehen sachgerecht. Durch den Einsatz einer einzigen Fragebogen-Version konnten zudem eine höhere statistische Power und eine verbesserte longitudinale Vergleichbarkeit der Ergebnisse erzielt werden, die zu einer höheren Aussagekraft der Ergebnisse beitragen.

Bei den ergänzend dargestellten Endpunkten handelt es sich um wichtige klinische Parameter (Wachstumsgeschwindigkeit) sowie krankheitsspezifische Instrumente (Fragebögen GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ), welche verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit einem Wachstumshormonmangel, sowie deren Einfluss auf den langfristigen Therapieerfolg beleuchten. Sie liefern daher wichtige Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung. Anders als beim GHD-PTB wurden die psychometrischen Gütekriterien der Fragebögen G-DAT und GH-PPQ nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Aufgrund der Operationalisierung sind diese einfachen Instrumente dennoch geeignet, um einen Gesamteindruck über die Einfachheit der Anwendung des Injektionsgeräts und Patientenpräferenzen in Bezug auf eine Wachstumshormonbehandlung zu bekommen.

Nachweise aus der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 haben eine höhere Aussagekraft

Bei den Studien REAL 3 und REAL 4 handelt es sich um zwei RCTs mit einem ähnlichen Studiendesign, vergleichbaren Patientenpopulationen und einer Endpunkterhebung mit ähnlicher bzw. identischer Operationalisierung (siehe Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2 sowie 4.3.1.2). Sie weisen damit eine ausreichend hohe medizinische und methodische Vergleichbarkeit für eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate auf.

Zeigten die Ergebnisse der Einzelstudien keine statistisch signifikante Heterogenität, wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gesamtaussage zum Endpunkt herangezogen. Bei statistisch signifikanter Heterogenität der Ergebnisse wird die Gesamtaussage aus den Ergebnissen der Einzelstudien abgeleitet.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse entstammen teilweise aus subjektiv berichteten Endpunkten, die aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial und daher eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufweisen. Aus diesem Grund wird für die auf Einzelstudienebene bewerteten Ergebnisse als Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt angenommen. Ergebnisse einer Meta-Analyse weisen gegenüber Einzelstudien grundsätzlich eine höhere Aussagekraft der Nachweise auf. Eine Meta-Analyse von Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit kann trotz statistisch signifikanten

Effekts in der Regel nur einen Hinweis liefern [8]. Daher wird für die aus der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 abgeleiteten Aussagen zum Zusatznutzen ein **Hinweis als Aussagesicherheit** festgelegt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden werden die unter Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan zusammengefasst (Tabelle 4-93) und anschließend einer Gesamtbewertung unterzogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens ist zu beachten, dass **der Zusatznutzen von Somapacitan als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bereits durch die Zulassung als belegt gilt**. Gemäß § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist nur das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu quantifizieren.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Modul werden Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 herangezogen. Wenn möglich, wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Von dieser Maßgabe wurde abgewichen, wenn eine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund einer zu hohen statistischen Heterogenität der Ergebnisse (gemessen anhand des p-Wertes für die Heterogenität und des Heterogenitätsparameters I^2 [8]) nicht möglich war. Für einige Auswertungen der Gesamtraten der UE konnte die Heterogenität nicht geschätzt werden, da in einer der beiden Studien keine Ereignisse auftraten. Eine gemeinsame Effektschätzung ist in diesem Fall nicht sinnvoll, deshalb werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zwar dargestellt, für die Gesamtaussage wird jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte (Wachstumsgeschwindigkeit, GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ) wurde keine Meta-Analyse berechnet und auf die Einzelstudienresultate zurückgegriffen.

Da die Studie REAL 3 mit 156 Wochen eine deutlich längere Studiendauer hatte als die Studie REAL 4 mit 52 Wochen, wurden die Ergebnisse der REAL 3 zu Woche 156 zusätzlich einzeln betrachtet.

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Mortalität		
Todesfälle wurden in den Studien REAL 3 und REAL 4 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst (siehe Tödliche UE in der Nutzenkategorie Sicherheit).		
Morbidität		
Körperhöhen-SDS		
Körperhöhen-SDS, Veränderung gegenüber Baseline ^a	REAL 3	52w: MWD: 0,35 [0,05; 0,65]; p = 0,0216 156w: MWD: 0,49 [0,13; 0,86]; p = 0,0088
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Wachstumsgeschwindigkeit (ergänzend dargestellt)		
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) ^a	REAL 3	52w: MWD: 1,80 [0,50; 3,09]; p = 0,0077 156w: MWD: 0,84 [-0,45; 2,13]; p = 0,1950
	REAL 4	52w: MWD: -0,48 [-1,13; 0,18]; p = 0,1520
Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, Veränderung gegenüber Baseline ^a	REAL 3	52w: MWD: 1,64 [-0,02; 3,31]; p = 0,0531 156w: MWD: 0,56 [-0,77; 1,88]; p = 0,4023
	REAL 4	52w: MWD: -0,05 [-0,18; 0,08]; p = 0,4247
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GHD-CIM ObsRO		
Gesamtscore , Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse	52w: MWD: -1,47 [-4,86; 1,93]; p = 0,3943
	REAL 3	156w: MWD: 3,97 [-11,46; 3,51]; p = 0,2893

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Domäne Körperliche Funktion, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -0,41 [-4,25; 3,43]; p = 0,8327 156w: MWD: -7,96 [-20,57; 4,65]; p = 0,2100
Domäne Soziales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -4,71 [-11,58; 2,17]; p = 0,1773 156w: MWD: -0,36 [-11,52; 10,81]; p = 0,9489
Domäne Emotionales Wohlbefinden, Veränderung gegenüber Baseline	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -3,09 [-7,64; 1,45]; p = 0,1792 156w: MWD: -1,71 [-11,10; 7,69]; p = 0,7146
GHD-CTB ObsRO		
Gesamtscore	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466 156w: MWD: -8,87 [-16,74; -1,01]; p = 0,0279
Physische Domäne	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495 156w: MWD: -15,17 [-24,09; -6,25] p = 0,0014 Hedges' g -1,18 [-2,05; -0,31]
Domäne Emotionales Wohlbefinden	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -4,86 [-10,81; 1,08]; p = 0,1076 156w: MWD: -10,93 [-23,59; 1,72] p = 0,0886
Domäne Beeinträchtigung	Meta-Analyse REAL 3	52w: MWD: -2,79 [-5,79; 0,21]; p = 0,0682 156w: MWD: -4,32 [-11,60; 2,97] p = 0,2382
GHD-PTB (ergänzend dargestellt)		
Gesamtscore^b	REAL 3	52w: MWD: -5,94 [-15,58; 3,69]; p = 0,2209 156w: MWD: -2,99 [-14,35; 8,37]; p = 0,5984
	REAL 4	52w: MWD: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031
	REAL 3	52w: MWD: -7,99 [-21,35; 5,36]; p = 0,2348 156w: MWD: -6,79 [-20,03; 6,45]; p = 0,3065
Domäne "Emotionales Wohlbefinden" ^b	REAL 4	52w: MWD: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242
Domäne "Beeinträchtigung" ^b	REAL 3	52w: MWD: -3,89 [-12,71; 4,92]; p = 0,3790 156w: MWD: 0,93 [-11,09; 12,94]; p = 0,8774
	REAL 4	52w: MWD: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067
G-DAT (ergänzend dargestellt)		
Verwendung des Geräts insgesamt mit „einfach“ oder „sehr einfach“ angegeben ^{b,c}	REAL 3	Nicht erhoben
	REAL 4	26w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 105 (96,3 %); Norditropin: 54 (96,3 %)
GH-PPQ (ergänzend dargestellt)		
Behandlung insgesamt bevorzugt / davon "stark" oder "sehr stark" bevorzugt / adhärenteres Verhalten ^b	REAL 3	160w: n (%) der Befragten: Somapacitan: 9 (81,8 %) / 9 (100 %) / 8 (88,9%) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 2 (18,2 %) / - / -
	REAL 4	56w: Somapacitan: 45 (90,0 %) / 21 (46,7 %) / 17 (37,8 %) Norditropin: 0 / - / - keine Präferenz: 5 (10,0 %) / - / -

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Grundlage REAL 3 / REAL 4 / Meta-Analyse	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate jeglicher UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,11 [0,93; 1,34]; p = 0,2548
	REAL 3	156w: n. a. (Jeder Patienten hatte ≥ 1 Ereignis)
Gesamtrate der schwerwiegenden UE	Meta-Analyse	52w: RR: 1,31 [0,35; 4,93]; p = 0,6892
	REAL 3	156w: RR: 1,00 [0,16; 6,14]; p = n. a.
Gesamtrate der schweren UE ^d	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten
		156w: RR: 0,33 [0,01; 7,55]; p = 0,5242
	REAL 4	52w: RR: 2,06 [0,23; 18,08]; p = 0,6150
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE ^d	REAL 3	52w: RR: 0,20 [0,01; 3,82]; p = 0,2240
		156w: RR: 0,20 [0,01; 3,82]; p = 0,2240
	REAL 4	keine Ereignisse aufgetreten
Tödliche UE ^d	REAL 3	Es traten keine Todesfälle auf
	REAL 4	Es traten keine Todesfälle auf
UE nach SOC und PT	Keine signifikanten Behandlungsunterschiede	
Reaktionen an der Einstichstelle ^d	REAL 3	52w: keine Ereignisse aufgetreten
		156w: RR: 1,00 [0,07; 14,45]; p = n. a.
Medikationsfehler ^d	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
	REAL 3	keine Ereignisse aufgetreten
	REAL 4	52w: RR: 0,34 [0,06; 2,01]; p = 0,2646
MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; n. a.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; G-DAT: Growth hormone device assessment tool; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; ObsRO: Observer-Reported Outcome; SDS: standard deviation score; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class (nach MedDRA); PT: Preferred Term (nach MedDRA); a: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag; b: Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde verzichtet, da der Endpunkt nur deskriptiv dargestellt wird; c: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da Endpunkt nur in Studie REAL 4 erhoben wurde; d: Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde verzichtet, da die Heterogenität aufgrund unzureichender Ereigniszahl nicht berechnet werden konnte		

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität

In beiden REAL-Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

Es ist zu bedenken, dass der Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Mortalität im vorliegenden Indikationsgebiet grundsätzlich schwierig ist. Der Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen ist eine seltene Erkrankung, die unter einer adäquaten

Substitutionstherapie in der Regel nicht tödlich verläuft. Aufgrund der seit über 35 Jahren bestehenden Erfahrung im Einsatz des rekombinanten Wachstumshormons bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Wachstumshormonpräparaten, die einen messbaren Effekt auf die Mortalität der Patienten erwarten lassen.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Somapacitan die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ betrachtet. Ergänzend wird auf die Ergebnisse des Endpunkts Wachstumsgeschwindigkeit eingegangen, da die Wachstumsgeschwindigkeit einen weiteren klinisch bedeutsamen Parameter zur Beurteilung des Längenwachstums darstellt.

Körperhöhen-SDS

Da die Ergebnisse der REAL 3 und REAL 4 im Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ signifikant heterogen ($I^2 = 84\%$; $p = 0,043$) sind, wurde auf eine gepoolte Effektschätzung verzichtet und die Gesamtaussage aus den Ergebnissen der Einzelstudien abgeleitet.

Die Ergebnisse des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ zeigen eine Zunahme des Körperhöhen-SDS nach Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie in beiden Behandlungsgruppen der REAL-Studien. In der Studie REAL 3 zeigte sich dabei eine statistisch signifikante Verbesserung zu Woche 52 (**MWD: 0,35 [0,05; 0,65]; $p = 0,0216$**) und noch stärker zum letzten Analysezeitpunkt zu Woche 156 (**MWD: 0,49 [0,13; 0,86]; $p = 0,0088$**) unter einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). In der größeren Studie REAL 4 wurde nach 52-wöchiger Behandlung jedoch eine vergleichbare Änderung des Körperhöhen-SDS zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). Damit ließ sich der in der Studie REAL 3 nach 52 Wochen beobachtete signifikante Vorteil von Somapacitan gegenüber Norditropin® nicht bestätigen.

Aufgrund dieser Ergebnisse und des statistischen signifikanten Vorteils für Somapacitan nach 52 und 156 Wochen Behandlung in der Studie REAL 3 wird davon ausgegangen, dass die erheblich weniger belastende einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan das Längenwachstum bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut fördert, wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®.

Ergänzend dargestellte Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Da der Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ lediglich ergänzend dargestellt wird, wurde auf eine gepoolte Effektschätzung verzichtet und die Gesamtaussage aus den Ergebnissen der Einzelstudien abgeleitet.

Konsistent zu den Ergebnissen des Endpunkts „Körperhöhen-SDS“ wurde in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ eine deutliche positive Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit nach initialer Aufnahme einer Wachstumshormon-Ersatztherapie in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. In der Analyse der „jährlichen Wachstums-

geschwindigkeit" in der Studie REAL 3 bestand nach 52 Wochen zeitweise ein statistisch signifikanter Vorteil für Somapacitan. Die Änderung im Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zeigte zu allen Zeitpunkten lediglich eine numerische Verbesserung. In der Studie REAL 4 wurde hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit eine unterschiedliche Effektrichtung beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch nur numerisch und hatte keinen relevanten Einfluss auf die Änderung der Körperhöhe (Tabelle 4-24; Tabelle 4-93). Insgesamt zeigen die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit weder einen Vor- noch einen Nachteil. Folglich wird davon ausgegangen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit unter der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan und der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels vergleichbar ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Ergebnisse im patientenrelevanten Endpunkt „Körperhöhen-SDS“ aus einer dreijährigen Untersuchung der Wirksamkeit in der Studie REAL 3 und einem Zeitraum von 52 Wochen in der Studie REAL 4. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils für Somapacitan hinsichtlich der Änderung der Körperhöhe nach 52 und 156 Wochen in der REAL 3 und unter Berücksichtigung der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien wird davon ausgegangen, dass **die erheblich weniger belastende einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan hinsichtlich der Förderung des Längenwachstums bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut wirksam** ist wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In die Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität fließen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte „GHD-CIM ObsRO“ und „GHD-CTB ObsRO“ ein, die eine Aussage zur Belastung der pädiatrischen Patienten durch ihre Erkrankung und die Therapie erlauben. Für ein umfassendes Bild werden ergänzend die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Fragebögen GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ betrachtet, die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf weitere bedeutsame Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit Wachstumshormonmangel beleuchten.

Krankheitslast mit dem GHD-CIM ObsRO

Der **GHD-CIM ObsRO**-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Beurteilung der wesentlichen Aspekte der Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel. In den drei Domänen des Fragebogens werden krankheitsbedingte physische, soziale und emotionale Beeinträchtigungen des Kindes durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren direkten Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes berichtet. Die Domäne „Körperliche Funktion“ beschreibt Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Aktivität des Kindes. In der Domäne „Soziales Wohlbefinden“ werden negative Einflüsse auf die soziale Interaktion berichtet (z. B. ob die Kinder aufgrund ihrer Größe von Anderen gehänselt oder anders behandelt werden). In der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ wird die Häufigkeit

negativer emotionaler Zustände des Kindes wie Nervosität, Ängstlichkeit, Besorgnis oder aufgebracht sein abgefragt. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Belastung des Kindes durch die Erkrankung erlaubt. Ein höherer Score deutet auf eine höhere Belastung durch die Erkrankung hin.

Die Erfassung der Krankheitslast mit dem GHD-CIM ObsRO erfolgte in beiden REAL-Studien zu Baseline, nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Für die vorliegende Bewertung liegen Ergebnisse von stetigen Auswertungen (als Änderung gegenüber Baseline) sowie der *post hoc* durchgeführten Responderanalysen vor. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) herangezogen sowie zusätzlich die Ergebnisse der Studie REAL 3 nach 156 Wochen dargestellt.

Nach initialer Aufnahme der Wachstumshormon-Ersatztherapie wurde in der Meta-Analyse der beiden Studien im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine deutliche Verringerung in den Domänenscores, insbesondere in der Domäne „Soziales Wohlbefinden“, sowie im Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen festgestellt, was einer Reduktion der Krankheitslast entspricht (Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-24). Weder bei stetigen (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20) noch binären Auswertungen (Tabelle 4-38; Tabelle 4-39; Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-40) der Scores des GHD-CIM ObsRO wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Ergebnisse der Scores des GHD-CIM ObsRO legen eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast unter Somapacitan und Norditropin® nahe. Über 52 Wochen hinaus wurde die Krankheitslast nur in der 156 Wochen umfassenden randomisierten Behandlungsphase der Studie REAL 3 untersucht, wobei keine relevante Änderung der Scores mehr verzeichnet werden konnte (Tabelle 4-34).

Damit kann davon ausgegangen werden, dass **beide Wachstumshormon-Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels erreichen.**

Therapiebelastung mit dem GHD-CTB ObsRO

Der **GHD-CTB ObsRO**-Fragebogen beschreibt die Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel umfassend in drei Dimensionen [9]. Die Physische Domäne bildet die durch Injektionen verursachte körperlichen Belastung, insbesondere Schmerzen, Blutergüsse und Brennen, ab. Die Domäne „emotionales Wohlbefinden“ umfasst u. a. Angst vor oder Abneigung gegenüber Injektionen, die Häufigkeit von Injektionen und das Gefühl aufgrund der Injektionsnotwendigkeit anders zu sein. Die Domäne „Beeinträchtigung“ untersucht die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Notwendigkeit regelmäßiger Injektionen, beispielsweise Unterbrechungen von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Verabreichung von Injektionen zu einer festgelegten Tageszeit. Aus den drei Domänenscores kann ein Gesamtscore gebildet werden, der eine Gesamtaussage zur Therapiebelastung erlaubt. Ein höherer Wert in den Scores des GHD-CTB ObsRO bedeutet eine höhere Belastung der Patienten durch die Therapie.

Die Erfassung der Therapiebelastung mit dem GHD-CTB ObsRO erfolgte in beiden REAL-Studien nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Es erfolgte keine Erhebung zur Baseline, da der Fragebogen GHD-CTB ObsRO nicht für therapie-naive Patienten vorgesehen ist. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Bewertung auf die *post hoc* Durchführung von Responderanalysen verzichtet. Es liegen Ergebnisse stetiger Auswertungen (als Gruppenmittelwertsunterschied zum jeweiligen Analysezeitpunkt) vor. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien (zu Woche 52) und zusätzlich die Ergebnisse der Studie REAL 3 nach 156 Wochen herangezogen.

In der Meta-Analyse der beiden Studien wurden nach 52 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan gegenüber Norditropin® im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -3,35 [-6,65; -0,05]; p = 0,0466**) und dem Score der Physischen Domäne (**MWD [95 %-KI]: -4,05 [-8,08; -0,01]; p = 0,0495**) des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens festgestellt (Tabelle 4-45). Nach 52 Wochen war der Behandlungsunterschied in den Domänen „Beeinträchtigung“ und „Emotionales Wohlbefinden“ zwar nicht signifikant, allerdings zeigten sich deutliche numerische Vorteile für Somapacitan. Damit führt Somapacitan zu einer geringeren Therapiebelastung als Norditropin® in allen untersuchten Domänen.

In der REAL 3 wurden zum letzten untersuchten Zeitpunkt nach 156 Wochen Behandlung statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -8,87 [-16,74; -1,01]; p = 0,0279**) und in der Physischen Domäne (**MWD [95 %-KI]: -15,17 [-24,09; -6,25] p = 0,0014**) beobachtet. Der in der Physischen Domäne nach 156 Wochen beobachtete Behandlungsunterschied erreichte dabei ein klinisch relevantes Ausmaß (**Hedges' g [95 %-KI]: -1,18 [-2,05; -0,31]**).

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante und teils klinisch relevante Vorteile für Somapacitan im Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“. Diese konsistenten und in allen untersuchten Dimensionen durchweg positiven Ergebnisse verdeutlichen, dass **die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer umfassenden Reduktion der Belastung durch die Therapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® führt.**

Ergänzend dargestellte Ergebnisse in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nachfolgend werden die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Fragebögen GHD-PTB, G-DAT und GH-PPQ auf Ebene der Einzelstudien ergänzend betrachtet.

Der **GHD-PTB** ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, um das Ausmaß der Belastung durch die Wachstumshormon-Therapie der pädiatrischen Patienten auf die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten in den Domänen „emotionales Wohlergehen“ (z. B. Angst davor, dem Kind die Injektionen nicht richtig zu verabreichen, Schmerzen hinzuzufügen oder die Frustration über das Verhalten des Kindes im Zusammenhang mit Injektionen) und „Beeinträchtigung“ (z. B. des sozialen Lebens, der Reisepläne oder der täglichen Routine) zu untersuchen. Aus den beiden Domänenscores kann ein Gesamtscore errechnet werden, wobei

ein höherer Score für eine höhere Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten steht. Wie auch beim GHD-CTB ObsRO, erfolgte die Erfassung der Therapiebelastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten mit dem GHD-PTB in beiden REAL-Studien nach 26 und 52 Wochen und in der Studie REAL 3 zusätzlich zu Woche 104 und 156. Es wurden die Ergebnisse der stetigen Auswertungen aus beiden Studien zu Woche 52 sowie der Studie REAL 3 nach 156 Wochen dargestellt. Im Endpunkt GHD-PTB konnte unter der Behandlung mit einmal wöchentlichem Somapacitan gegenüber einmal täglichem Norditropin® eine statistisch signifikant geringere Therapiebelastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel gezeigt werden (Tabelle 4-50). Obwohl sich in der Studie REAL 3 lediglich numerische Vorteile für die Therapie mit Somapacitan zeigen ließen, wurden in der Studie REAL 4 nach 52 Wochen sowohl im Gesamtscore (**MWD [95 %-KI]: -6,05 [-10,02; -2,07]; p = 0,0031**) als auch den beiden Domänenscores des GHD-PTB, der Domäne „Emotionales Wohlbefinden“ (**MWD [95 %-KI]: -5,34 [-9,97; -0,71]; p = 0,0242**) und im Domänenscore „Beeinträchtigung“ (**MWD [95 %-KI]: -6,73 [-11,56; -1,89]; p = 0,0067**), statistisch signifikante Vorteile für Somapacitan nachgewiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Somapacitan nicht nur zu einer signifikant geringeren Belastung der betroffenen Kinder, sondern auch deren Eltern durch die Wachstumshormon-Ersatztherapie führt.

Mit dem Fragebogen **G-DAT** wurde in der Studie REAL 4 die Einfachheit bzw. Komplexität in der Handhabung und Lagerung (z. B. Dosiseinstellung, Injektion, Aufbewahrung) des Injektionsgeräts nach 26 Wochen Behandlung bewertet. Solche Vorteile in der Anwendung können zur Reduktion der Therapiebelastung auf Patienten und deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigte führen und patientenindividuell einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel haben [10]. Laut den ergänzend dargestellten Umfrageergebnissen des G-DAT empfanden fast alle Befragten die Handhabung und Lagerung von Somapacitan als einfach oder sehr einfach (Tabelle 4-53). Da die beiden Präparate Fertigpens verwenden, die auf derselben FlexPro®-Technologie beruhen, wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der Einfachheit in der Handhabung und Lagerung erwartet oder beobachtet.

Mit dem Fragebogen **GH-PPQ** bewerteten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern mit Wachstumshormonmangel vier Wochen nach einem Behandlungswechsel (Woche 160 in REAL 3 bzw. Woche 56 in REAL 4) von einmal täglichem Norditropin® auf einmal wöchentliches Somapacitan, inwieweit eine Präferenz für eine der beiden Therapien besteht. Aufgrund der teils erheblichen Unterschiede in der Anwendung diverser Wachstumshormonpräparate spielen Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats und stellen einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung der Therapietreue [10]. Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten GH-PPQ sind in beiden Studien konsistent und deuten eine sehr starke Präferenz für die einmal wöchentliche Gabe von Somapacitan gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® an (Tabelle 4-56). Nach Aussagen der Befragten ist diese Präferenz insbesondere in der stark verringerten Anzahl der notwendigen Injektionen unter Somapacitan, einem

geringeren Risiko, die Anwendung zu vergessen, sowie einer reduzierten Angst der Kinder vor Injektionen unter Somapacitan begründet. Auch gab die Mehrheit an, nach eigener Einschätzung unter der Therapie mit Somapacitan adhärenter zu sein. Diese subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Therapieadhärenz der Befragten spiegelte sich auch in der mittels eines elektronischen Patiententagebuchs gemessenen Therapieadhärenz wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, wobei in REAL 4 der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm mit 79,6 % der Patienten tendenziell höher war als im Norditropin®-Arm mit 60,3 %.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten „GHD-CIM ObsRO“ und „GHD-CTB ObsRO“ aus der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 nach 52 Wochen Behandlung sowie den Ergebnissen der Studie REAL 3 nach 156 Wochen Behandlung. Die im GHD-CIM ObsRO-Fragebogen beobachtete Effekte deuten auf eine vergleichbare Reduktion der Krankheitslast bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels unter Somapacitan wie unter dem einmal täglichen Norditropin® hin. Demgegenüber verdeutlichen statistisch signifikante Vorteile im Gesamtscore und der Physischen Domäne sowie numerische Vorteile in anderen Domänen des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan zu einer geringeren Therapiebelastung bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin® führt. Der zum letzten Untersuchungszeitpunkt nach 156 Wochen in der Studie REAL 3 erstmalig beobachtete klinisch relevante Vorteil für Somapacitan in der Physischen Domäne deutet auf eine unterschiedliche Entwicklung hinsichtlich der wahrgenommenen Belastung unter den beiden Therapien hin. Unter Berücksichtigung der jahrelangen Fortführung der Wachstumshormon-Ersatztherapie bis zum Erreichen der Erwachsenengröße ist nicht ausgeschlossen, dass bei einer längeren Untersuchung des Behandlungseffekts als es in den Studien möglich war, deutlichere Behandlungsunterschiede zugunsten von Somapacitan zutage treten.

Diese Vorteile von Somapacitan werden durch weitere positive Effekte ergänzt:

- Somapacitan führt nicht nur zu einer statistisch signifikant geringeren Belastung durch die Therapie bei den betroffenen Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, sondern auch bei deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten.
- Somapacitan wird von den meisten Patienten gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin®, insbesondere aufgrund der erheblich reduzierten Anzahl der benötigten Injektionen, stark bevorzugt und führt zu einer subjektiv

wahrgenommenen und messbaren Steigerung der Therapieadhärenz gegenüber der einmal täglichen Behandlung mit Norditropin®.

Folglich bestehen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität positive Ergebnisse für Somapacitan in allen untersuchten Endpunkten.

Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit

In der Nutzendimension Sicherheit werden die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ herangezogen, die gemäß den Anforderungen der Modulvorlage als Gesamtraten (der jeglichen UE, SUE, schweren UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) und auf Ebene der SOC und PT ausgewertet wurden. Die Ergebnisse zu UE werden durch Auswertungen zum Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle für die Bewertung der Verträglichkeit der subkutan anzuwendenden Wachstumshormon-Präparate sowie zu Medikationsfehlern ergänzt.

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 nach 52 Wochen sowie die Ergebnisse der REAL 3 nach 156 Wochen herangezogen. Für einige Auswertungen der Gesamtraten der UE konnte die Heterogenität nicht geschätzt werden, da in einer der beiden Studien keine Ereignisse auftraten. Da eine gemeinsame Effektschätzung in diesem Fall nicht sinnvoll ist, wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse zwar dargestellt, für die Gesamtaussage wurde jedoch auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen.

In der meta-analytisch gepoolten Auswertung der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 (Tabelle 4-71) wurden keine relevanten Unterschiede im Auftreten von UE berichtet. Die Häufigkeit jeglicher UE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,93; 1,34] $p = 0,2548$). Fast alle berichteten UE waren nicht schwer (mild oder moderat) und standen in den meisten Fällen nicht im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (Tabelle 4-71). Die Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT nach MedDRA zeigen, dass es sich am häufigsten um respiratorische Infekte aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ handelte (Tabelle 4-72). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auch auf Ebene der SOC und PT festgestellt. SUE (Tabelle 4-71) traten lediglich bei einzelnen Patienten und unter der Behandlung mit Somapacitan bzw. Norditropin® ähnlich selten (RR [95 %-KI]: 1,31 [0,35; 4,93]; $p = 0,6892$) auf.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der REAL 3 nach Betrachtung des gesamten Behandlungszeitraums von 156 Wochen berichtet.

Weitere Auswertungen der UE wurden auf Einzelstudienebene betrachtet. Schwere UE wurden in beiden Studien unter Somapacitan bzw. Norditropin® sehr selten berichtet (Tabelle 4-59). Nur bei zwei Patienten in der Norditropin®-Gruppe der Studie REAL 3 wurde die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen (PT „Arzneimittelüberempfindlichkeit“ und PT „Nephrotisches Syndrom“). Es sind keine Todesfälle in den Studien berichtet worden (Tabelle 4-59).

Aus den Zusatzauswertungen der “Reaktionen an der Einstichstelle“ ergibt sich, dass Reaktionen an der Einstichstelle nur bei einzelnen Patienten auftraten, ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Somapacitan eine sehr gute Verträglichkeit, ähnlich dem Norditropin[®], auf und es besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reaktionen wie Schmerzen an der Einstichstelle, Rötungen oder Juckreiz, die bei anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten gegenüber der einmal täglichen Wachstumshormon-Ersatztherapie häufiger berichtet wurden [11, 12].

Die von Befragten als einfach oder sehr einfach bewertete Anwendung und Handhabung von Somapacitan (siehe Ergebnisse des G-DAT) spiegelt sich im seltenen (nur bei einzelnen Patienten in der REAL 4) Auftreten von Medikationsfehlern wider. Diesbezüglich wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-70).

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit

Maßgeblich zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Sicherheit sind die Ergebnisse im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Weder in der Betrachtung der Meta-Analyse nach 52 Wochen noch in den auf Einzelstudienebene betrachteten Analysen des Endpunkts wurden statistisch signifikante oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan und der einmal täglichen Anwendung von Norditropin[®] im Auftreten von UE festgestellt. Damit zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin[®].

Subgruppenanalysen

Die Auswertungen der Subgruppen wurden auf meta-analytisch zusammengefassten Studien REAL 3 und REAL 4 durchgeführt. In der Auswertung der Subgruppen ergaben sich keine Hinweise auf eine potenzielle Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht und Region (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar

Die Studien REAL 3 und REAL 4 wurden weltweit, darunter in Europa und Nordamerika, durchgeführt, wobei auch Studienzentren aus Deutschland an beiden Studien teilgenommen haben. Die Mehrheit der Patienten innerhalb der Studienpopulation in beiden Studien war weißer Abstammung.

Bei Studieneinschluss erfolgte bei allen Patienten eine Bestätigung der Diagnose des Wachstumshormonmangels anhand von auxologischen, klinischen, radiologischen und biochemischen Kriterien in Übereinstimmung mit der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen S2e-Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter [26]. Für die Diagnosebestätigung gemäß dieser aktuellen S2e-Leitlinie sollte die höchste gemessene GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests, bei Anwendung des GH-Standards 98/574, unterhalb von 8 ng/ml liegen. Das Einschlusskriterium der Studie REAL 3 hinsichtlich der höchsten im GH-Stimulationstest gemessenen GH-Konzentration war mit dem

Cutoff von ≤ 7 ng/ml strikter formuliert. Die tatsächlich gemessenen Werte lagen bei 4,1 (SD: 2,4) ng/ml in der Somapacitan-Gruppe und 4,0 (2,0) ng/ml in der Norditropin®-Gruppe. In der REAL 4-Studie galt die Diagnose als bestätigt, wenn die höchste gemessene GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests den Cutoff-Wert von 10 ng/ml nicht überstieg. Der tatsächlich gemessene GH-Wert lag im Durchschnitt jedoch in beiden Behandlungsgruppen weit unterhalb des in der Leitlinie empfohlenen Cutoff-Werts (Somapacitan: 4,9 (2,5) ng/ml; Norditropin: 4,1 (2,8) ng/ml) und in einer ähnlichen Größenordnung wie in der Studie REAL 3. Zudem wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens gezeigt, dass der beobachtete Behandlungseffekt in den Patientengruppen mit einem Cutoff-Wert von < 7 ng/ml bzw. ≥ 7 ng/ml ähnlich ist. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass in den REAL-Studien Patienten mit Wachstumshormonmangel eingeschlossen wurden, deren Diagnose auch im deutschen Versorgungskontext als gesichert gilt.

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studienabschnitten der Studien REAL 3 und REAL 4 wurden präpubertäre Patienten in der Altersspanne von ungefähr 2,5 – 11 Jahren eingeschlossen. Andere pädiatrische Altersgruppen werden in der LTSE-Phase der REAL 3-Studie (Kohorte II und III) weiterhin untersucht. Patienten im Alter von 13 – 17 Jahren, die ebenfalls von der Zielpopulation von Somapacitan umfasst sind, waren innerhalb der bewertungsrelevanten Studienpopulation zu Studienbeginn nicht vertreten. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie und des bekannten Wirkmechanismus einer Wachstumshormon-Ersatztherapie zur Förderung des Längenwachstums bei Patienten mit offenen Wachstumsfugen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass bei dieser Altersgruppe eine vergleichbare therapeutische Situation gegenüber den 2,5- bis 11-jährigen Kindern vorliegt. Der Einschluss präpubertärer Patienten entspricht dem gängigen und durch die europäische Zulassungsbehörde EMA empfohlenen Vorgehen bei klinischen Studien im vorliegenden Indikationsgebiet [80]. Es ist unüblich, das Wachstum bei pubertierenden Kindern zu untersuchen, da die sexuelle Entwicklung (und die damit einhergehenden Veränderungen der Sexualhormone) die Wirkung des Wachstumshormons abschwächt. Die Wirkungen bei Jugendlichen werden in der Regel (wie bei anderen wachstumshormonhaltigen Produkten) von präpubertären Kindern extrapoliert [81]. Folglich ist die auf einer zu Studienbeginn präpubertären Studienpopulation generierte Evidenz repräsentativ für die gesamte Zielpopulation. Entsprechend erstreckt sich die Zulassung von Somapacitan gemäß Fachinformation auf Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels [1].

Damit sind die Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Zusammenfassende Bewertung

Ein Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen ist eine seltene endokrine Erkrankung, die unbehandelt zu einer Wachstumsstörung führt und in einer stark verminderten Körpergröße unterhalb des elterlichen Zielgrößenbereichs resultiert [14, 26]. Der progrediente Kleinwuchs bei dieser Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch, sondern führt auch zu Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und eingeschränktem psychosozialem

Wohlbefinden [9, 32, 33]. Dementsprechend handelt es sich um eine stark belastende Erkrankung [9, 32, 33].

Die einmal tägliche Injektion mit rekombinantem Wachstumshormon hat sich seit Jahrzehnten als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie etabliert [13]. Bei früher Diagnosestellung und guter Therapieadhärenz, kann durch die Substitutionstherapie eine adulte Körpergröße im elterlichen Zielgrößenbereich erreicht werden [13-15]. Die Wachstumshormon-Ersatztherapie ermöglicht den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel jedoch nicht nur ihr genetisches Wachstumspotenzial weitestgehend auszuschöpfen, sondern führt auch zu gesteigertem Selbstwertgefühl, emotionalem Wohlbefinden und besserer Stimmungslage [13]. Da die Wachstumshormon-Substitutionstherapie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern bis zum Erreichen der Erwachsenengröße durchgeführt werden muss, summieren sich die täglich notwendigen Injektionen über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte der Therapie zu einer zunehmenden Belastung und können die Therapieadhärenz stark beeinträchtigen [16, 17]. Aus Untersuchungen bei Kindern mit Wachstumshormonmangel ist bekannt, dass bei Anwendung des einmal täglichen Wachstumshormons bereits das Auslassen von einer von sieben Dosen pro Woche das Längenwachstum messbar beeinträchtigt [18-20]. Besonders anfällig für Nichtadhärenz sind Kinder, die in die Pubertät kommen und wenn ihnen die Durchführung der Injektionen von den Eltern übertragen wird [21]. Bei Kleinkindern werden die Injektionen meist noch durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, so dass sich auch die Belastung der Eltern auf die Therapieadhärenz und damit den langfristigen Therapieerfolg auswirken kann [22]. Eine möglichst hohe Therapieadhärenz ist bei pädiatrischen Patienten mit einer Wachstumsstörung aufgrund von Wachstumshormonmangel von entscheidender therapeutischer Bedeutung, um das verbleibende Wachstumspotenzial optimal auszunutzen [23]. Neben Patientenschulungen und Versorgungsoptimierung können insbesondere eine Verringerung der Therapiebelastung durch langwirksame Präparate, die eine Reduktion des Dosierintervalls ermöglichen, und die patientenindividuelle Auswahl eines geeigneten Wachstumshormonpräparats die Therapieadhärenz verbessern [24]. Folglich besteht in der vorliegenden Indikation ein signifikanter therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen, die das Potenzial haben, langfristig ein hohes Maß an Therapietreue aufrechtzuerhalten.

Als ein langwirksames Präparat ermöglicht Somapacitan den Patienten **bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) einzusparen** und adressiert damit direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation. Gegenüber anderen langwirksamen Präparaten ist Somapacitan eine flexibel und einfach anzuwendende Therapiealternative mit sehr guter Verträglichkeit, welche nicht nur die Injektionsfrequenz, sondern auch den mit Injektionen verbundenen Schmerz reduzieren kann. Die EMA hat die Vorteile von Somapacitan gegenüber einmal täglichem Wachstumshormon als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten [3]. Dies begründet die Einstufung von Somapacitan als ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), die mit der Zulassung von Somapacitan in der EU bestätigt worden ist [2, 3].

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

Die Ergebnisse in der Kategorie Morbidität bestätigen, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan hinsichtlich der Förderung des Längenwachstums bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels mindestens gleich gut wirksam ist wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin®. Aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormon-Ersatztherapie, die Funktion des fehlenden endogenen Hormons durch Substitution wiederherzustellen, bestehen zwischen Somapacitan und Norditropin® keine relevanten Unterschiede im molekularen Wirkmechanismus, die unterschiedliche Effekte auf das Längenwachstum erwarten lassen.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich zum einen, dass Somapacitan die Krankheitslast in allen Dimensionen in einem vergleichbaren Ausmaß zu Norditropin® reduziert. Zum anderen spiegelt sich die erhebliche Reduktion der Injektionsfrequenz und Invasivität von Somapacitan insbesondere in einer statistisch signifikant geringeren Therapiebelastung der Patienten in fast allen Domänen des GHD-CTB ObsRO-Fragebogens wider. Zum letzten Analysezeitpunkt der REAL 3 nach 156 Wochen wurde nach der Methodik der Nutzenbewertung (ermittelt über Hedges' g) ein klinisch relevanter Effekt in der Physischen Domäne beobachtet. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass Patienten unter Somapacitan eine geringere körperliche Belastung durch Injektionen, wie Schmerzen, Brennen und Blutergüsse, erfahren. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass die in die REAL-Studien eingeschlossenen Patienten therapienaiv waren und der Behandlungseffekt nur für einen maximalen Zeitraum von bis zu 3 Jahren nach initialer Therapieaufnahme untersucht werden konnte. Aufgrund der über die Jahre akkumulierenden Therapiebelastung und einsetzenden Therapiemüdigkeit ist es plausibel anzunehmen, dass bei einer noch längeren Beobachtung zunehmend größere Unterschiede im Behandlungseffekt einer einmal wöchentlichen Gabe gegenüber einer einmal täglichen Gabe zu erwarten sind. In der vorliegenden Therapiesituation ist auch die unter Somapacitan beobachtete geringere Belastung der Eltern von betroffenen Patienten von großer Bedeutung für die Therapietreue, da insbesondere bei jüngeren Kindern die Injektionen in der Regel von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten verabreicht werden. Über drei Viertel der Therapiewechsler in den Somapacitan-Studien gaben an, dass sie die Behandlung mit Somapacitan, vor allem aufgrund der geringeren Anzahl der benötigten Injektionen, gegenüber dem einmal täglichen Wachstumshormon bevorzugen und die Behandlung mit Somapacitan eher einhalten würden. Diese subjektiv „gefühlte“ bessere Therapietreue spiegelt sich in einem tendenziell höheren Anteil an Patienten mit einer Therapieadhärenz $\geq 95\%$ (ermittelt mittels eines elektronischen Patiententagebuchs) unter Somapacitan wider.

In der Nutzenkategorie Sicherheit zeichnet sich Somapacitan durch ein ähnlich günstiges Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®. Anders als bei anderen langwirksamen Wachstumshormon-Präparaten besteht unter Somapacitan kein

erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Rötungen oder Juckreiz [11, 12].

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen für Somapacitan Vorteile in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die beobachteten Vorteile umfassen insbesondere eine geringere Therapiebelastung sowie weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Versorgung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels, die das Potenzial haben, die Akzeptanz einer Wachstumshormon-Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel erheblich zu steigern und die Behandlungsergebnisse auf lange Sicht zu verbessern. Diese positiven Effekte werden in ihrer Gesamtheit als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eingestuft, die einem Zusatznutzen von geringem Ausmaß entspricht. Da die zur Bewertung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse aus einer Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 abgeleitet werden und subjektiv berichteten Endpunkten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit entstammen, wird für die Ableitung des Zusatznutzens folglich ein Hinweis als Aussagesicherheit festgelegt. Für Somapacitan zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels wird daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

²⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 Pharma GmbH (2010): Norditropin® FlexPro®; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avatrombopag (Immunthrombozytopenie). [Zugriff: 04.02.22]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7851/2021-09-16_AM-RL-XII_Avatrombopag_D-649_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab. [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. Brod M, Højbjerg L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH (2017): Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient*; 10(5):653-66.
10. 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.

11. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Ngenla (somatrogen) - Procedure No. EMEA/H/C/005633/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report: Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin) - Procedure No. EMEA/H/C/005367/0000. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. (2016): Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*; 86(6):361-97.
14. Wölflle J, Holterhus PM, Oppelt PG, Wunsch L, Semler JO, Schönau E, et al. (2019): Endokrinologie interdisziplinär. *Pädiatrie*; 645-701.
15. Ranke MB (2021): Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Frontiers in endocrinology*; 12(720419):1-15.
16. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW (2018): Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect*; 7(8):914-23.
17. De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. (2016): Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth. *Growth Horm IGF Res*; 26:32-5.
18. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. (2011): Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*; 6(1):e16223.
19. van Dommelen P, Koledova E, Wit J (2019): SUN-258 Prediction of Height Two Years after Start Treatment in Children with Growth Hormone Deficiency. *J Endocr Soc*; 3:1.
20. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM (2018): Effect of adherence to growth hormone treatment on 0–2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *PLOS ONE*; 13(10):1-12.
21. Lass N, Reinehr T (2015): Low Treatment Adherence in Pubertal Children Treated with Thyroxin or Growth Hormone. *Horm Res Paediatr*; 84(4):240-7.
22. Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bedoin J (2019): Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Parent Burden for Child GHD Treatment: the Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *ESPE Abstracts*; 92(P1-371.)
23. 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.
24. Fisher BG, Acerini CL (2013): Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr*; 79(4):189-96.
25. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.

26. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) (2022): S2e-Leitlinie 174/002: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Ausführliche Fassung (2. Revision, Aktualisierung 2022). [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002l_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Somatrogen. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006): Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing somatropin. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins_en-2.pdf.
29. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. (2000): CDC growth charts: United States. Adv Data; (314):1-27.
30. Flegal KM, Cole TJ (2013): Construction of LMS parameters for the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts. Natl Health Stat Report; (63):1-3.
31. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1989): Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta; Sup 52:1-125.
32. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH (2017): Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res; 26(7):1673-86.
33. Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al. (2021): Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). Pharmacoecon Open; 5(3):505-18.
34. Abbott D, Rotnem D, Genel M, Cohen DJ (1982): Cognitive and emotional functioning in hypopituitary short-statured children. Schizophr Bull; 8(2):310-9.
35. Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niijima S-i, Yamashiro Y, et al. (2009): Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. Journal of Paediatrics and Child Health; 45(11):636-40.
36. Stabler B (2001): Impact of Growth Hormone (GH) Therapy on Quality of Life along the Lifespan of GH-Treated Patients. Horm Res; 56 (suppl 1):55-8.
37. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE (1994): Academic achievement and psychological adjustment in short children. J Dev Behav Pediatr; 15(1):1-6.
38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2005): REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. [Zugriff: 08.08.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.

39. Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. (2013): Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health*; 16(4):461-79.
40. U.S. Food and Drug Administration (2009): Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Zugriff: 08.08.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
41. Brod M, Rasmussen MH, Alolga S, Beck JF, Bushnell DM, Lee KW, et al. (2023): Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) and the Growth Hormone Deficiency-Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *Pharmacoecon Open*; 7(1):121-38.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Pollock RF, Qian Y, Wisniewski T, Seitz L, Kappelgaard AM (2013): Product wastage from modern human growth hormone administration devices: a laboratory and computer simulation analysis. *Med Devices (Auckl)*; 6:107-14.
47. Bundesministerium für Justiz (BMJ) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
48. 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/>.
49. Rosenbloom AL (2007): Die Physiologie des Wachstums. *Annales Nestlé*; 65(3):99-110.
50. Polak M, Konrad D, Pedersen BT, Puras G, Snajderova M (2018): Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet(R) International Outcome Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 31(5):521-32.
51. 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.
52. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.

53. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
54. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338(b1147):1-7.
55. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.
56. Säwendahl L, Battelino T, Brod M, Rasmussen MH, Horikawa R, Juul RV, et al. (2020): Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GH Deficiency: Results from a Randomized Phase 2 Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 105(4):E1847-E61.
57. Säwendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, Brod M, Saenger P, Horikawa R (2022): Effective GH Replacement with Once-weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GHD: 3-year Results from REAL 3. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 107(5):1357-67.
58. Säwendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, Brod M, Röhrich S, Saenger P, et al. (2023): Weekly Somapacitan in GH Deficiency: 4-Year Efficacy, Safety and Treatment/Disease Burden Results from REAL 3. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 00(0):1-10.
59. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. (2022): Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children With GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 107(12):3378-88.
60. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Mori J, Böttcher V, et al. (2023): Effective GH Replacement with Somapacitan in Children with GHD: REAL4 2-year Results and after Switch from Daily GH. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 00(0):1-10.
61. Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4172 2015-000531-32 (EudraCT Number) U1111-1166-7062 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Multinational, Active-controlled, (Open-labelled), Dose Finding, (Double-blinded), Parallel Group Trial Investigating Efficacy and Safety of Once-weekly NNC0195-0092 Treatment Compared to Daily Growth Hormone Treatment (Norditropin® FlexPro®) in Growth Hormone Treatment naïve Pre-pubertal Children With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02616562). Stand des Eintrags: 25.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02616562>
62. Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4172 - A randomised, multinational, active-controlled,(open-labelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly NNC0195-0092 treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin® FlexPro®) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency - EU-CTR (2015-000531-32). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000531-32
63. Novo Nordisk As (2016): NN8640-4172 ver 1.0 dated 02 sep 2015 2015-000531-32 U1111-1166-7062 - A randomised, multinational, active-controlled, (open-labelled), dose finding, double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly NNC0195-0092 treatment compared to daily growth hormone treatment

- (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency. - WHO ICTRP (CTRI/2016/09/007301). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007301>
64. Novo Nordisk A/S (2015): 2015-000531-32 NN8640-4172 U1111-1166-7062 - A Randomised, Multinational, Active-controlled, (Open-labelled), Dose Finding, (Double-blinded), Parallel Group Trial Investigating Efficacy and Safety of Once-weekly NNC0195-0092 Treatment Compared to Daily Growth Hormone Treatment (Norditropin® FlexPro®) in Growth Hormone Treatment naïve Pre-pubertal Children With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT02616562). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616562>
65. Novo Nordisk A/S (2015): 2015-000531-32-AT NN8640-4172 - A randomised, multinational, active-controlled,(open-labelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly NNC0195-0092 treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin® FlexPro®) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency - WHO ICTRP (EUCTR2015-000531-32-SE). Stand des Eintrags: 15.11.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-SE>
66. Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4172 - A randomised, multinational, active-controlled,(open-labelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly NNC0195-0092 treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin® FlexPro®) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency - WHO ICTRP (EUCTR2015-000531-32-AT). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-AT>
67. Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4263 U1111-1207-9691 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-000231-27 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) JapicCTI-194773 (Registry Identifier: JAPIC (Japan)) - A Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® in Children With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT03811535). Stand des Eintrags: 25.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811535>
68. Novo Nordisk A/S (2023): Study results for NN8640-4263 study (NCT03811535). [Zugriff: 11.09.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03811535>.
69. Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4263 - A trial comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® in children with growth hormone deficiency - EU-CTR (2018-000231-27). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000231-27
70. Novo Nordisk A/S (2019): JapicCTI-194773 NN8640-4263 2018-000231-27 U1111-1207-9691 - A Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® in Children With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT03811535). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811535>

71. Novo Nordisk As (2019): NN8640-4263 Version 2.0 dated 16 Nov 2018 U1111-1207-9691 - A Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® in Children With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/019369). Stand des Eintrags: 21.11.2022. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019369>
72. Novo Nordisk A/S (2021): NN8640-4468 U1111-1250-7530 (Other Identifier: World Health Organization) 2020-002974-28 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® in Chinese Children With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT04970654). Stand des Eintrags: 25.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04970654>
73. Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4468 - A trial comparing the efficacy and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® in Chinese children with growth hormone deficiency - EU-CTR (2020-002974-28). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002974-28
74. Novo Nordisk A/S (2021): U1111-1250-7530 2020-002974-28 NN8640-4468 - A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® in Chinese Children With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT04970654). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970654>
75. Novo Nordisk (2018): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4172 (REAL 3) - Analysis of main trial period (26 weeks).
76. Novo Nordisk (2021): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4172 (REAL 3) - Extension and safety extension trial periods (up to 156 weeks).
77. Novo Nordisk (2022): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4172 (REAL 3) - Long-term safety extension period (up to 208 weeks).
78. Novo Nordisk (2022): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4263 (REAL 4) - Main period (up to week 52).
79. Novo Nordisk (2023): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4263 (REAL 4) - Main and extension period (up to week 104).
80. European Medicines Agency (EMA) (2018): Guideline on similar medicinal products containing somatropin (EMA/CHMP/BWP/94528/2005 Rev. 1). [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins_en-1.pdf.
81. European Medicines Agency (EMA) (2023): Sogroya: EPAR - CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. EMA/268297/2023. [Zugriff: 01.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/sogroya-h-c-5030-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Olaparib (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-106. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4504/2021-06-03_Addendum-IQWiG_Olaparib_D-615.pdf.

83. Novo Nordisk (2023): Post hoc Datenanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Somapacitan zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen.
84. Tanner JM, Whitehouse RH (1976): Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child; 51(3):170-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Suchstrategie für RCT in Medline

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <1946 to September 01, 2023>
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		05.09.2023
Zeitsegment		1946 bis 01.09.2023
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [25] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	somapacitan*.mp.	32
2	Sogroya*.mp.	2
3	(NN8640 or NN-8640 or "NN 8640").mp.	1
4	(NNC01950092 or NNC-0195-0092 or "NNC 0195 0092" or NNC0195-0092 or "NNC0195 0092" or NNC-01950092 or "NNC 01950092" or "NNC-0195 0092" or "NNC 0195-0092").mp.	3
5	H01AC07.mp.	0
6	EX-A4353.mp.	0
7	Q27270325.mp.	0
8	1338578-34-9.mp.	0
9	8FOJ430U94.mp.	0
10	UNII-8FOJ430U94.mp.	0
11	or/1-10	34
12	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1102706
13	and/11-12	18

Tabelle 4-96: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	Embase <1974 to 2023 September 01>	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	1974 bis 01.09.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [25] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	somapacitan*.mp.	83
2	Sogroya*.mp.	8
3	(NN8640 or NN-8640 or "NN 8640").mp.	1
4	(NNC01950092 or NNC-0195-0092 or "NNC 0195 0092" or NNC0195-0092 or "NNC0195 0092" or NNC-01950092 or "NNC 01950092" or "NNC-0195 0092" or "NNC 0195-0092").mp.	24
5	H01AC07.mp.	0
6	EX-A4353.mp.	0
7	Q27270325.mp.	0
8	1338578-34-9.mp.	0
9	8FOJ430U94.mp.	0
10	UNII-8FOJ430U94.mp.	0
11	or/1-10	101
12	somapacitan/	74
13	or/11-12	101
14	(random: or double-blind:).tw. or placebo:.mp.	2247120
15	and/13-14	45

Tabelle 4-97: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2023>	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	Keine Zeiteinschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	somapacitan*.mp.	54
2	Sogroya*.mp.	2
3	(NN8640 or NN-8640 or "NN 8640").mp.	0
4	(NNC01950092 or NNC-0195-0092 or "NNC 0195 0092" or NNC0195-0092 or "NNC0195 0092" or NNC-01950092 or "NNC 01950092" or "NNC-0195 0092" or "NNC 0195-0092").mp.	20
5	H01AC07.mp.	0
6	EX-A4353.mp.	0
7	Q27270325.mp.	0
8	1338578-34-9.mp.	6
9	8FOJ430U94.mp.	0
10	UNII-8FOJ430U94.mp.	0
11	or/1-10	65

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 05.09.2023 hat insgesamt 128 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 55 Treffer als Dubletten identifiziert. 68 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening aufgrund der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichteten Publikationen lassen sich den beiden Studien REAL 3 und REAL 4 des pharmazeutischen Unternehmers zuordnen und wurden als relevant eingeschlossen [56-60].

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-98: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.09.2023
Suchstrategie	somapacitan OR Sogroya OR NN8640 OR NN-8640 OR "NN 8640" OR NNC01950092 OR NNC-0195-0092 OR "NNC 0195 0092" OR NNC0195-0092 OR "NNC0195 0092" OR NNC-01950092 OR "NNC 01950092" OR "NNC-0195 0092" OR "NNC 0195-0092" OR H01AC07 OR EX-A4353 OR Q27270325 OR 1338578-34-9 OR 8FOJ430U94 OR UNII-8FOJ430U94
Treffer	21
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.09.2023

Suchstrategie	somapacitan* OR Sogroya* OR NN8640 OR NN-8640 OR "NN 8640" OR NNC01950092 OR NNC-0195-0092 OR "NNC 0195 0092" OR NNC0195-0092 OR "NNC0195 0092" OR NNC-01950092 OR "NNC 01950092" OR "NNC-0195 0092" OR "NNC 0195-0092" OR H01AC07 OR EX-A4353 OR Q27270325 OR 1338578-34-9 OR 8FOJ430U94 OR UNII-8FOJ430U94
Treffer	8
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.09.2023
Suchstrategie	somapacitan* OR Sogroya* OR NN8640 OR NN-8640 OR NN 8640 OR NNC01950092 OR NNC-0195-0092 OR NNC 0195 0092 OR NNC0195-0092 OR NNC0195 0092 OR NNC-01950092 OR NNC 01950092 OR NNC-0195 0092 OR NNC 0195-0092 OR H01AC07 OR EX-A4353 OR Q27270325 OR 1338578-34-9 OR 8FOJ430U94 OR UNII-8FOJ430U94
Treffer	87, davon 36 Studien

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 21 Treffer. Darunter waren 3 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 3, REAL 4 und REAL 6 zuordnen lassen [61, 67, 68, 72]. Im Registereintrag zur Studie REAL 4 werden Studienergebnisse bereitgestellt [68].

Die Suche im EU-CTR ergab 8 Treffer. Darunter waren 3 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 3, REAL 4 und REAL 6 zuordnen lassen [62, 69, 73].

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 87 Treffer, die 36 Studien entsprachen. Darunter waren 7 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 3, REAL 4 und REAL 6 zuordnen lassen [63-66, 70, 71, 74].

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT05718570	Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4515 U1111-1264-8642 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-national, Multi-centre, Prospective, Single-arm, Observational, Non-interventional Post-authorisation Safety Study to Investigate Long-term Safety of Sogroya® (Somapacitan) in Adults With Growth Hormone Deficiency (AGHD) Under Routine Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT05718570). Stand des Eintrags: 21.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05718570	A5
2	NCT05723835	Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4469 U1111-1277-9765 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2022-501055-87 (EudraCT Number) - A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Once-weekly Dosing of Somapacitan in a Basket Study Design in Paediatric Participants With Short Stature Either Born Small for Gestational Age or With Turner Syndrome, Noonan Syndrome or Idiopathic Short Stature - ClinicalTrials.gov (NCT05723835). Stand des Eintrags: 18.06.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05723835	A1
3	NCT03075644	Novo Nordisk A/S (2017): NN8640-4244 U1111-1181-1618 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-173534 (Registry Identifier: JAPIC) - A Multicentre, Randomised, Open-labelled, Parallel-group, Active controlled Trial to Evaluate the Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan (NNC0195-0092) and Daily Norditropin® FlexPro® for 52 Weeks in Previously Human Growth Hormone Treated Japanese Adults With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT03075644). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075644	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
4	NCT05230550	Novo Nordisk A/S (2022): NN8640-4638 U1111-1247-5417 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance on Long-term Use) With Sogroya® A Multi-centre, Prospective, Open Label, Single-arm, Observational, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Clinical Parameters of Sogroya® Therapy in Patients With Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD) (Only Severe Case) Under Normal Clinical Practice Conditions in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT05230550). Stand des Eintrags: 20.03.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05230550	A5
5	NCT02229851	Novo Nordisk A/S (2014): NN8640-4054 2013-002892-16 (Registry Identifier: European Medicines Agency) U1111-1145-0211 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-152767 (Registry Identifier: JAPIC) - A Multicentre, Multinational, Randomised, Parallel-group, Placebo-controlled (Double Blind) and Active-controlled (Open) Trial to Compare the Efficacy and Safety of Once Weekly Dosing of NNC0195-0092 (Somapacitan) With Once Weekly Dosing of Placebo and Daily Norditropin® FlexPro® in Adults With Growth Hormone Deficiency for 35 Weeks, Followed by a 53-week Open-label Extension Period - ClinicalTrials.gov (NCT02229851). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02229851	A1
6	NCT02382939	Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4043 2014-000290-39 (EudraCT Number) U1111-1152-3664 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-152850 (Other Identifier: JAPIC) - A Multicentre, Multinational, Randomised, Open-labelled, Parallel-group, Active-controlled Trial to Compare the Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® FlexPro® for 26 Weeks in Previously Human Growth Hormone Treated Adults With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02382939). Stand des Eintrags: 09.07.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02382939	A1
7	NCT05330325	Novo Nordisk A/S (2022): NN8640-4467 2021-005607-13 (EudraCT Number) U1111-1270-0862 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® as Well as Evaluating Long-term Safety of Somapacitan in a Basket Study Design in Children With Short Stature Either Born Small for Gestational Age or With Turner Syndrome, Noonan Syndrome, or Idiopathic Short Stature - ClinicalTrials.gov (NCT05330325). Stand des Eintrags: 09.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05330325	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
8	NCT01973244	Novo Nordisk A/S (2013): NN8640-4042 2013-000013-20 (EudraCT Number) U1111-1138-2206 (Other Identifier: WHO) REec-2014-0688 (Registry Identifier: Spanish Register of Clinical Studies (REec)) JapicCTI-142663 (Registry Identifier: JAPIC) - A Randomised, Open-labelled, Active-controlled, Multinational, Dose-escalation Trial Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Dose of Long-acting Growth Hormone (NNC0195-0092, Somapacitan) Compared to Daily Dosing of Norditropin® SimpleXx® in Children With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT01973244). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973244	A2
9	NCT03905850	Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4491 2018-003670-27 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1220-5197 (Registry Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Randomised, Double-blind, Single Dose, Three Period, Complete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections of Somapacitan 5 mg/1.5 mL and 10 mg/1.5 mL - ClinicalTrials.gov (NCT03905850). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03905850	A1
10	NCT03212131	Novo Nordisk A/S (2017): NN8640-4298 U1111-1187-9247 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2016-003911-36 (Registry Identifier: EudraCT) - Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Mild and Moderate Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT03212131). Stand des Eintrags: 24.05.2019. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03212131	A5
11	NCT01706783	Novo Nordisk A/S (2012): NN8640-3947 2011-005484-24 (EudraCT Number) U1111-1125-7331 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Open-labelled, Active-controlled, Multiple Dose, Dose Escalating, Sequential Dose Group Trial Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-weekly Long-acting Growth Hormone (NNC0195-0092, Somapacitan) Compared to Once-daily Norditropin NordiFlex® in Adults With Growth Hormone Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT01706783). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01706783	A1
12	NCT02962440	Novo Nordisk A/S (2016): NN8640-4237 2016-000096-24 (EudraCT Number) U1111-1178-1251 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of Somapacitan After Single Subcutaneous Dosing in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02962440). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02962440	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
13	NCT01514500	Novo Nordisk A/S (2012): NN8640-3915 U1111-1119-0539 (Other Identifier: WHO) 2011-000146-38 (EudraCT Number) - First Human Dose Trial of NNC0195-0092 (Somapacitan) in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01514500). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01514500	A1
14	NCT03186495	Novo Nordisk A/S (2017): NN8640-4297 U1111-1187-9141 (Other Identifier: World Health organization (WHO)) 2016-003910-29 (Registry Identifier: EudraCT) - Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT03186495). Stand des Eintrags: 17.04.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03186495	A5
15	NCT03878446	Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4245 U1111-1207-9741 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-000232-10 (EudraCT Number) - A Dose-finding Trial Evaluating the Effect and Safety of Once-weekly Treatment of Somapacitan Compared to Daily Norditropin® in Children With Short Stature Born Small for Gestational Age With no Catch-up Growth by 2 Years of Age or Older - ClinicalTrials.gov (NCT03878446). Stand des Eintrags: 25.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878446	A1
16	NCT05894876	Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4978 U1111-1285-4921 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study of the Genetic Determinants of Response to Growth Hormone Treatment in Children With Idiopathic Short Stature - ClinicalTrials.gov (NCT05894876). Stand des Eintrags: 08.06.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05894876	A1
17	NCT02580032	Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4231 U1111-1168-7911 (Other Identifier: WHO) - Validation of Two Measures for Growth Hormone Deficiency in Children, the Treatment Related Impact Measure of Childhood Growth Hormone Deficiency (TRIM-CGHD) and the Treatment Burden Measure of Childhood Growth Hormone Deficiency (TB-CGHD) - ClinicalTrials.gov (NCT02580032). Stand des Eintrags: 25.09.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02580032	A5
18	NCT02005198	Novo Nordisk A/S (2013): NN8640-4123 U1111-1146-1750 (Other Identifier: WHO) - Assessing the Minimal Important Difference (MID) of the Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency (TRIM-AGHD) - ClinicalTrials.gov (NCT02005198). Stand des Eintrags: 05.01.2017. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02005198	A5

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
EU CTR			
19	2014-000290-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN8640-4043 - A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once weekly dosing of NNC0195-0092 with daily Norditropin® FlexPro® for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency - EU-CTR (2014-000290-39). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000290-39	A1
20	2013-000013-20	Novo Nordisk A/S (2013): NN8640-4042 - A randomised, open-labelled, active-controlled, multinational, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to daily dosing of Norditropin® SimpleXx® in children with growth hormone deficiency - EU-CTR (2013-000013-20). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000013-20	A2
21	2013-002892-16	Novo Nordisk A/S (2014): NN8640-4054 - A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebo-controlled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare the efficacy and safety of once weekly dosing of NNC0195-0092 with once weekly dosing of placebo and daily Norditropin® FlexPro® in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, followed by a 53-week open-label extension period - EU-CTR (2013-002892-16). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002892-16	A1
22	2018-000232-10	Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4245 - A dose-finding trial evaluating the effect and safety of once-weekly treatment of somapacitan compared to daily Norditropin® in children with short stature born small for gestational age with no catch-up growth by 2 years of age or older - EU-CTR (2018-000232-10). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000232-10	A1
23	2021-005607-13	Novo Nordisk A/S (2022): NN8640-4467 - Noonan syndrome, or idiopathic short stature. - EU-CTR (2021-005607-13). [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005607-13	A1
WHO ICTRP			
24	NCT05894876	Novo Nordisk A/S (2023): U1111-1285-4921 NN8640-4978 - A Study of the Genetic Determinants of Response to Growth Hormone Treatment in Children With Idiopathic Short Stature - WHO ICTRP (NCT05894876). Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894876	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
25	CTRI/2023/03/050330	Novo Nordisk AS (2023): U1111-1270-0862 NN8640-4467 version 6.0 dated 16 December 2022 2021-005607-13 - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature - REAL 8 - WHO ICTRP (CTRI/2023/03/050330). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050330	A1
26	NCT05718570	Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4515 U1111-1264-8642 - A Multi-national, Multi-centre, Prospective, Single-arm, Observational, Non-interventional Post-authorisation Safety Study to Investigate Long-term Safety of Sogroya® (Somapacitan) in Adults With Growth Hormone Deficiency (AGHD) Under Routine Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT05718570). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718570	A5
27	NCT05723835	Novo Nordisk A/S (2023): NN8640-4469 U1111-1277-9765 2022-501055-87 - A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Once-weekly Dosing of Somapacitan in a Basket Study Design in Paediatric Participants With Short Stature Either Born Small for Gestational Age or With Turner Syndrome, Noonan Syndrome or Idiopathic Short Stature - WHO ICTRP (NCT05723835). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05723835	A1
28	JPRN-jRCT1001220001	Yonemura Takuma (2022): Administration study of long-acting growth hormone preparations in healthy adults - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1001220001). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1001220001	A1
29	JPRN-jRCT2031220263	Suzuki Taiki (2022): NCT05330325 - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature (NN8640-4467) - REAL8 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031220263). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220263	A1
30	NCT05330325	Novo Nordisk A/S (2022): U1111-1270-0862 NN8640-4467 2021-005607-13 - A Study Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® as Well as Evaluating Long-term Safety of Somapacitan in a Basket Study Design in Children With Short Stature Either Born Small for Gestational Age or With Turner Syndrome, Noonan Syndrome, or Idiopathic Short Stature - WHO ICTRP (NCT05330325). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05330325	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
31	JPRN-UMIN000046952	Kobe University (2022): Comparison of muscle strength, cognitive ability, and sleep quality before and after switching to the somapacitan and with somatropin for patients with adult growth hormone deficiency during daily administration of the somatropin preparation (single-facility, observational study) - Effects of Somapacitan on muscle strength, cognitive ability, and sleep quality - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000046952). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046952	A1
32	NCT05230550	Novo Nordisk A/S (2022): NN8640-4638 U1111-1247-5417 - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance on Long-term Use) With Sogroya® A Multi-centre, Prospective, Open Label, Single-arm, Observational, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Clinical Parameters of Sogroya® Therapy in Patients With Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD) (Only Severe Case) Under Normal Clinical Practice Conditions in Japan - WHO ICTRP (NCT05230550). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05230550	A5
33	JPRN-jRCT1031210321	Miyatsuka Takeshi (2021): The blood glucose fluctuation difference between weekly GH replacement and daily GH replacement - a single-center prospective study - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1031210321). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031210321	A5
34	CTRI/2020/08/027258	Novo Nordisk AS (2020): 2018-000232-10 NCT03878446 NN8640-4245, Version 3.0, Dated 17 July 2019 U1111-1207-9741 - A Dose-finding Trial Evaluating the Effect and Safety of Once-weekly Treatment of Somapacitan Compared to Daily Norditropin® in Children With Short Stature Born Small for Gestational Age With no Catch-up Growth by 2 Years of Age or Older - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027258). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027258	A1
35	NCT03905850	Novo Nordisk A/S (2019): U1111-1220-5197 2018-003670-27 NN8640-4491 - A Randomised, Double-blind, Single Dose, Three Period, Complete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections of Somapacitan 5 mg/1.5 mL and 10 mg/1.5 mL - WHO ICTRP (NCT03905850). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905850	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
36	NCT03878446	Novo Nordisk A/S (2019): U1111-1207-9741 2018-000232-10 NN8640-4245 - A Dose-finding Trial Evaluating the Effect and Safety of Once-weekly Treatment of Somapacitan Compared to Daily Norditropin® in Children With Short Stature Born Small for Gestational Age With no Catch-up Growth by 2 Years of Age or Older - WHO ICTRP (NCT03878446). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878446	A1
37	2018-000232-10	Novo Nordisk A/S (2019): NN8640-4245 - A dose-finding trial evaluating the effect and safety of once-weekly treatment of somapacitan compared to daily Norditropin® in children with short stature born small for gestational age with no catch-up growth by 2 years of age or older - REAL5 - WHO ICTRP (2018-000232-10). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000232-10-DK	A1
38	NCT03212131	Novo Nordisk A/S (2017): NN8640-4298 2016-003911-36 U1111-1187-9247 - Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Mild and Moderate Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT03212131). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212131	A5
39	NCT03186495	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-003910-29 U1111-1187-9141 NN8640-4297 - Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT03186495). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186495	A5
40	NCT03075644	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173534 U1111-1181-1618 NN8640-4244 - A Multicentre, Randomised, Open-labelled, Parallel-group, Activecontrolled Trial to Evaluate the Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan (NNC0195-0092) and Daily Norditropin® FlexPro® for 52 Weeks in Previously Human Growth Hormone Treated Japanese Adults With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT03075644). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075644	A1
41	NCT02962440	Novo Nordisk A/S (2016): NN8640-4237 2016-000096-24 U1111-1178-1251 - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of Somapacitan After Single Subcutaneous Dosing in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02962440). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962440	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
42	NCT02580032	Novo Nordisk A/S (2015): U1111-1168-7911 NN8640-4231 - Validation of Two Measures for Growth Hormone Deficiency in Children, the Treatment Related Impact Measure of Childhood Growth Hormone Deficiency (TRIM-CGHD) and the Treatment Burden Measure of Childhood Growth Hormone Deficiency (TB-CGHD) - WHO ICTRP (NCT02580032). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580032	A5
43	NCT02382939	Novo Nordisk A/S (2015): U1111-1152-3664 NN8640-4043 2014-000290-39 JapicCTI-152850 - A Multicentre, Multinational, Randomised, Open-labelled, Parallel-group, Active-controlled Trial to Compare the Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin® FlexPro® for 26 Weeks in Previously Human Growth Hormone Treated Adults With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT02382939). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382939	A1
44	CTRI/2015/01/005458	Novo Nordisk AS (2015): U1111-1145-0211 2013-002892-16 NCT02229851 NN8640-4054, ver 2.0 dated 04 Jul 2014 - A Multicentre, Multinational, Randomised, Parallel-group, Placebo-controlled (Double Blind) and Active-controlled (Open) Trial to Compare the Efficacy and Safety of Once Weekly Dosing of NNC0195-0092 With Once Weekly Dosing of Placebo and Daily Norditropin® FlexPro® in Adults With Growth Hormone Deficiency for 35 Weeks, With a 53-week Extension Period - REAL 1 - WHO ICTRP (CTRI/2015/01/005458). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005458	A1
45	2014-000290-39	Novo Nordisk A/S (2014): NN8640-4043 - A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once weekly dosing of NNC0195-0092 with daily Norditropin® FlexPro® for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency - REAL 2 - WHO ICTRP (2014-000290-39). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000290-39-SE	A1
46	2013-002892-16	Novo Nordisk A/S (2014): NN8640-4054 2013-002892-16-SE - A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebo-controlled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare the efficacy and safety of once weekly dosing of NNC0195-0092 with once weekly dosing of placebo and daily Norditropin® FlexPro® in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, followed by a 53-week open-label extension period - REAL 1 - WHO ICTRP (2013-002892-16). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002892-16-GB	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
47	NCT02229851	Novo Nordisk A/S (2014): U1111-1145-0211 NN8640-4054 2013-002892-16 JapicCTI-152767 - A Multicentre, Multinational, Randomised, Parallel-group, Placebo-controlled (Double Blind) and Active-controlled (Open) Trial to Compare the Efficacy and Safety of Once Weekly Dosing of NNC0195-0092 (Somapacitan) With Once Weekly Dosing of Placebo and Daily Norditropin® FlexPro® in Adults With Growth Hormone Deficiency for 35 Weeks, Followed by a 53-week Open-label Extension Period - WHO ICTRP (NCT02229851). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229851	A1
48	NCT02005198	Novo Nordisk A/S (2013): U1111-1146-1750 NN8640-4123 - Assessing the Minimal Important Difference (MID) of the Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency (TRIM-AGHD) - WHO ICTRP (NCT02005198). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005198	A5
49	NCT01973244	Novo Nordisk A/S (2013): REec-2014-0688 JapicCTI-142663 2013-000013-20 U1111-1138-2206 NN8640-4042 - A Randomised, Open-labelled, Active-controlled, Multinational, Dose-escalation Trial Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Dose of Long-acting Growth Hormone (NNC0195-0092, Somapacitan) Compared to Daily Dosing of Norditropin® SimpleXx® in Children With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT01973244). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973244	A2
50	2013-000013-20	Novo Nordisk A/S (2013): NN8640-4042 - A randomised, open-labelled, active-controlled, multinational, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to daily dosing of Norditropin® SimpleXx® in children with growth hormone deficiency - WHO ICTRP (2013-000013-20). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000013-20-SI	A2
51	NCT01706783	Novo Nordisk A/S (2012): 2011-005484-24 U1111-1125-7331 NN8640-3947 - A Randomised, Open-labelled, Active-controlled, Multiple Dose, Dose Escalating, Sequential Dose Group Trial Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-weekly Long-acting Growth Hormone (NNC0195-0092, Somapacitan) Compared to Once-daily Norditropin NordiFlex® in Adults With Growth Hormone Deficiency - WHO ICTRP (NCT01706783). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706783	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
52	NCT01514500	Novo Nordisk A/S (2012): NN8640-3915 U1111-1119-0539 2011-000146-38 - First Human Dose Trial of NNC0195-0092 (Somapacitan) in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01514500). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01514500	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

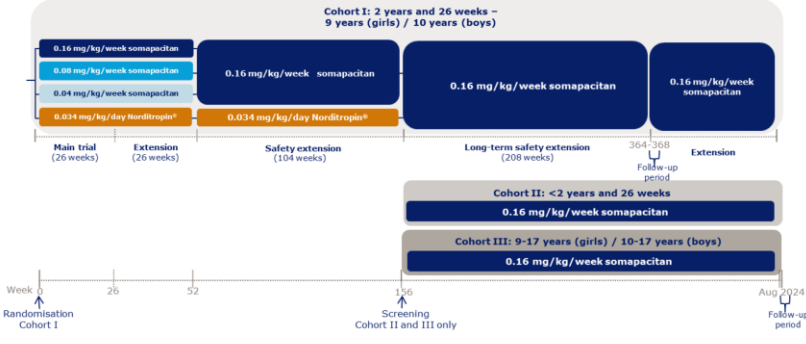
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Fragestellung und Hypothesen	<u>Kohorte I</u> Primäres Ziel - Bewertung der Wirksamkeit von mehrfach dosiertem, einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan (auch bezeichnet als NNC0195-0092) nach 26 Wochen Behandlung von therapienaiven, präpubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel, im Vergleich zu einmal täglicher Behandlung mit Norditropin®. Sekundäre Ziele - Bewertung der Sicherheit von mehrfach dosiertem, einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan während 26-wöchiger Behandlung von therapienaiven, prä-pubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel. - Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von mehrfach dosiertem, einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan für bis zu 364 Wochen bei therapienaiven, präpubertären Kindern mit Wachstumshormonmangel, im Vergleich zu einmal täglicher Einnahme von Norditropin®. - Untersuchung des Einflusses von Somapacitan im Vergleich zu Norditropin® bezüglich des Wohlbefindens, psychosozialer Funktionsfähigkeit, Behandlungszufriedenheit und Präferenz in der Wachstumshormonbehandlung von therapienaiven, präpubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel mittels patientenberichteter (engl.: <i>patient reported outcome</i>, PRO) Fragebögen. - Beobachtung der Pharmakokinetik von Somapacitan und Norditropin® während der Studie. <u>Kohorte II & III</u> Primäres Ziel - Bewertung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan während einer mindestens 13 Wochen und bis zu 208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen umfassenden Behandlung von Kindern mit Wachstumshormonmangel. Die Wirksamkeit von Somapacitan bei Kohorten II & III während der Langzeitsicherheitsextensionsphase wird auf die gleiche Art und Weise wie bei Kohorte I erhoben (mit Ausnahme der PRO-Endpunkte).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Design REAL 3 ist eine multinationale, randomisierte, offene, jedoch hinsichtlich der Dosisfindung doppelt verblindete, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase 2 zur Untersuchung der Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan gegenüber täglich angewendetem Norditropin® bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel (Kohorte I). Patienten wurden zu Baseline in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 auf die Behandlungsgruppen • Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche) • Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche) • Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) • Norditropin® FlexPro® (0,034 mg/kg/Tag) randomisiert. Die Randomisierung in Kohorte I war stratifiziert nach • Region (Japan vs. Rest der Welt) und innerhalb des Merkmals „Rest der Welt“ nach • Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) und • Geschlecht (Jungen vs. Mädchen). Die Studie REAL 3 gliederte sich in folgende Studienphasen: • Screening • Hauptphase (26 Wochen): • Extensionsphase (26 Wochen) • Sicherheitsextensionsphase (104 Wochen) • Langzeitsicherheitsextensionsphase (208 Wochen) • Optionale Extension (bis spätestens August 2024) • Nachbeobachtung (30 Tage) <u>Haupt- und Extensionsphase</u> Während der Haupt- und Extensionsphase wurden vier Gruppen parallel untersucht (einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen und ein aktiver Kontrollarm mit einmal täglicher Einnahme von Norditropin®).

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Während der Hauptphase waren die Patienten, das Studienpersonal sowie der Studiensponsor gegenüber der zugewiesenen Somapacitan-Dosierung verblindet. Am Ende der Hauptphase wurde der Studiensponsor entblindet, während die Verblindung bis zum Ende der Extensionsphase bei den Patienten sowie dem Studienpersonal aufrechterhalten wurde. <u>Sicherheitsextensionsphase</u> Für die Sicherheitsextensionsphase wurden Patienten aller Somapacitan-Gruppen auf Somapacitan in der Dosierung 0,16 mg/kg/Woche umgestellt. Patienten der Norditropin®-Gruppe führten ihre Behandlung fort. <u>Langzeitsicherheitsphase</u> Alle Patienten wurden mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) behandelt. Patienten der Norditropin®-Gruppe wurden ebenfalls auf Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) umgestellt. Zwei weitere GHD-Patientenkohorten mit unterschiedlichen Altersgruppen werden in dieser Studienphase rekrutiert: • Kohorte II: Kinder < 2 Jahre und 26 Wochen zum Zeitpunkt des Screenings • Kohorte III: Mädchen > 9 und ≤ 17 Jahre und Jungen > 10 und ≤ 17 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings Patienten der Kohorte I, die die Langzeitsicherheitsextensionsphase (Woche 364) vor August 2024 abschließen, und in deren Ländern Somapacitan für Kinder mit GHD bis dahin nicht verschrieben werden kann, wird angeboten, die Behandlung mit Somapacitan im Rahmen der optionalen Extension fortzusetzen, bis Somapacitan im jeweiligen Land des Patienten zur Verschreibung erhältlich sein wird, spätestens jedoch bis August 2024. Patienten der Kohorten II und III können bis spätestens August 2024 behandelt werden. 
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 13 Änderungen des ursprünglichen Protokolls der Version 1.0, davon 6 globale und 7 länderspezifische Änderungen (Stand: 12.09.2022). Drei der 13 Protokolländerungen wurden vor dem Einschluss des ersten Patienten (FPFV) eingeführt. In der Protokollversion 2.0 (08.09.2016) wurden alle früheren globalen und lokalen Protokolländerungen (Änderungen Nr. 1-5) zusammengefasst. Protokollversion 3.0 (18.12.2018) enthielt Protokolländerung Nr. 6. Protokollversion 4.0 (21.12.2018) enthielt Protokolländerung Nr. 7. Protokollversion 5.0 (11.11.2019) enthielt die Änderungen Nr. 8 und 9, die

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollversion 6.0 (19.02.2021) enthielt die Änderungen 10 bis 12 und die letzte Protokollversion 7.0 (12.09.2022) enthielt die Änderung 13. <u>Protokolländerung 4 (24.04.2016, nach FPFV, nur Japan)</u> Diese Änderung wurde eingeführt, um die speziellen Anforderungen für Japan aufzunehmen und galt nur für Japan. Das Einschlusskriterium 3 wurde angepasst, um bei Patienten an Standorten in Japan die Anwendung der japanischen Leitlinien für die Diagnose von GHD bei Kindern widerzuspiegeln. <u>Protokolländerung 5 (08.09.2016, nach FPFV, Global)</u> Mit dieser Änderung des Protokolls wurde eine 104-wöchige Sicherheitsextensionsphase zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Somapacitan bei pädiatrischen Patienten mit GHD zur Studie hinzugefügt. Weitere Schlüsseländerungen umfassen: • Mit der Aufnahme Japans als Teilnehmerland wurde ergänzt, dass die Randomisierung nach Regionen (Japan und Rest der Welt) stratifiziert wurde. • Der Text über die Hinweise zur Schwangerschaft bei Patientinnen wurde aktualisiert. • Wachstumsgeschwindigkeit (HV) wurde als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt. • Serumkonzentration von Somapacitan und deren Veränderung im Studienverlauf wurden aus einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt zu einem sekundären Sicherheitsendpunkt <u>Protokolländerung 6 (15.12.2017, nach FPFV, Global)</u> Mit dieser Änderung wurde beschrieben, wie Patienten, die die Behandlung abbrechen, in der Studie nachbeobachtet werden sollen. Nachdem mit der Protokolländerung Nr. 5 eine zweijährige Sicherheitsextensionsphase eingeführt wurde, wurde eine Beschreibung benötigt, welche Untersuchungen und Bewertungen bei Patienten, die die Behandlung mit dem Prüfpräparat abbrechen, durchgeführt werden sollten. <u>Protokolländerung 7 (19.12.2018, nach FPFV, Global)</u> Mit dieser Änderung des Protokolls wurde eine 208-wöchige Langzeitsicherheitsextensionsphase zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Somapacitan bei pädiatrischen Patienten mit GHD zur Studie hinzugefügt. Kinder, die zuvor einmal täglich Norditropin® erhielten, sollten zu Woche 156 auf die wöchentliche Behandlung mit Somapacitan wechseln. Weitere Schlüsseländerungen umfassen: • Es wurde ergänzt, dass die Erwachsenen-Körpergröße bei einer Untergruppe von Patienten in der Langzeitsicherheitsextensionsphase erhoben wird. • Klarstellung der Endpunkte für die 26-wöchige Hauptphase und die 26-wöchige Extensionsphase.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Körperhöhen-SDS und Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, IGF-I SDS und IGFBP-3 SDS wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für die Bewertung nach 52 Wochen aufgenommen. • Der bis dato sekundäre unterstützende Sicherheitsendpunkt Knochenalter (mittels des Röntgenbilds der linken Hand) wurde als Wirksamkeitsendpunkt klassifiziert. • Eine Reihe von unterstützenden Sicherheitsendpunkten wurde gestrichen, darunter die Bewertung von technischen Beschwerden und die Veränderung von körperlichen Anzeichen, Vitalwerten und Laborparametern gegenüber Baseline, da diese Endpunkte im Rahmen der üblichen Pharmakovigilanz kontinuierlich überwacht werden. • Eine Reihe von Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen, die nicht direkt in Verbindung mit Endpunkten stehen, wurden spezifiziert. <u>Protokolländerung 8 (03.04.2019, nach FPFV, nur Schweden)</u> Diese Änderung wurde auf Anforderung der schwedischen Zulassungsbehörde <i>Medical Products Agency</i> (MPA) umgesetzt. Mit der bisherigen Protokolländerung Nr. 7 war die Entscheidung der MPA negativ, da Informationen zur Nutzen-Risiko-Bewertung vor der Studienextension fehlten. Diese lokale Protokolländerung wurde durchgeführt, um die genannten Bedenken der MPA zu adressieren. Zusätzliche Informationen im Abschnitt zu Nutzen und Risiken wurden revidiert. <u>Protokolländerung 9 (19.11.2019, nach FPFV, Global)</u> Diese Protokolländerung wurde vorbereitet, um zwei zusätzliche Altersgruppen von Kindern mit Wachstumshormonmangel in die 208-wöchige Langzeitsicherheitsextensionsphase der Studie aufzunehmen: Kohorte II (< 2 Jahre und 26 Wochen) und Kohorte III (Mädchen: > 9 Jahre und ≤ 17 Jahre; Jungen: > 10 Jahre und ≤ 17 Jahre). Die beiden Kohorten II und III wurden aufgrund einer Anforderung der FDA in die Studie aufgenommen. In diesem Kontext wurden folgende Schlüsseländerungen ins Protokoll eingeführt: • Aktualisierte Beschreibungen des Studiendesigns, der Behandlung und der Begründung des Studiendesigns sowie aktualisierte Flussdiagramme um die Aufnahme der Kohorten II und III zu berücksichtigen. • Die Zielkriterien und Endpunkte für Kohorten II und III wurden hinzugefügt. • Ein- und Ausschlusskriterien für Kohorten II und III wurden hinzugefügt • Kriterien für den Abbruch der Behandlung wurden für Kohorten II und III hinzugefügt • Aktualisierungen der Prozeduren bei der jeweiligen Visite und des Zeitplans der Visiten um die Aufnahme der Kohorten II und III zu berücksichtigen

		<u>Protokolländerung 10 (18.12.2019, nach FPFV, nur Deutschland)</u> Diese Änderung wurde eingeführt, um klarzustellen, dass auch in Deutschland Röntgenaufnahmen zur Beurteilung des Knochenalters während der Studie jährlich durchgeführt werden. Alle Änderungen galten nur für Deutschland. <u>Protokolländerung 11 (27.04.2020, nach FPFV, nur Schweden)</u> Diese Änderung wurde auf Anforderung der schwedischen Zulassungsbehörde MPA umgesetzt. Die Entscheidung der MPA über die bisherige Protokolländerung Nr. 9 fiel negativ aus, da nach Ansicht der MPA das Sicherheitsprofil bei Kohorte II nicht untersucht würde und die eingereichten Daten nicht ausreichen, um das Nutzen-Risiko-Profil für diese Altersgruppe als positiv zu bewerten. Um die Bedenken der MPA hinsichtlich des Einschlusses der Kohorte II in Schweden zu adressieren, wurde mit dieser Änderung die Möglichkeit einer Rekrutierung von schwedischen Patienten in die Kohorte II ausgeschlossen. <u>Protokolländerung 12 (08.02.2021, nach FPFV, Global)</u> Diese Änderung wurde vorbereitet, um klarzustellen, dass das Einschlusskriterium 21 für Kohorte III (Knochenalter geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings) nur bei therapie-naiven Patienten anwendbar ist, da Kinder, die eine GH-Behandlung erhalten, in der Regel ein höheres Knochenalter aufweisen als therapie-naive Kinder. <u>Protokolländerung 13 (12.09.2022, nach FPFV, Global)</u> Diese Protokolländerung wurde eingeführt, um Patienten der Kohorte I, die die Studie vor August 2024 abschließen, die Möglichkeit zu bieten, die Studie und die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche in der Studie solange fortzusetzen, bis Somapacitan für Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD) in ihrem jeweiligen Land verschreibungsfähig ist oder spätestens bis August 2024 (entspricht der voraussichtlich letzten Visite zum Ende der Behandlung für Kohorte I). Diese Studienextension stellt sicher, dass Patienten bei Bedarf ihre Behandlung mit Somapacitan (bis spätestens August 2024) fortsetzen können, und keine Therapieunterbrechung oder Therapiewechsel notwendig sind. Darüber hinaus wurde festgelegt, dass die Studie für Patienten der Kohorten II und III ebenfalls spätestens im August 2024 beendet wird und beschrieben welche Untersuchungen bei Beendigung der Behandlung durchgeführt werden sollen. In diesem Kontext wurden folgende Schlüsseländerungen ins Protokoll eingeführt: • Das primäre Ziel und der Endpunkt für die Kohorten II und III wurden präzisiert, um zu verdeutlichen, dass die Sicherheit für alle Patienten in diesen Kohorten unabhängig von der Behandlungsdauer bewertet wird. • Die vorgesehene Fallzahl der Patienten der Kohorten II und III wurde erhöht. • Die Kriterien für den Abbruch der Behandlung wurden aktualisiert. • Die Anforderung, die Körperhöhenmessungen von einer verblindeten Person durchzuführen, wurde ab der Langzeitsicherheitsextensions-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		phase aufgrund der einheitlichen Behandlung aller Patienten mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche abgeschafft. • Der Zeitplan für die Blutentnahme (ab Visite 18) wurde aktualisiert. • Es wurde aufgenommen, dass unter bestimmten Umständen ein verlängertes Überwachungsintervall für die Langzeitsicherheit von bis zu 16 Wochen akzeptiert werden kann. • Informationen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit der Teilnehmer und der Datenintegrität in Notfällen wurden aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Ein- und Ausschlusskriterien für Kohorte I <u>Einschlusskriterien</u> Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn alle der folgenden Kriterien zutraten: 1) Zustimmungen der Eltern oder des gesetzlich anerkannten Vertreters und des Kindes, dem Alter entsprechend, müssen vor jeder studienbezogenen Aktivität eingeholt werden; a. Die Eltern oder gesetzlich anerkannte Vertreter des Kindes müssen die Einwilligungserklärung unterschreiben und datieren (entsprechend den lokalen Anforderungen); b. Das Kind muss das Zustimmungsförmular für Kinder unterschreiben und datieren oder mündlich zustimmen (falls gemäß den örtlichen Anforderungen erforderlich); 2) Präpubertäre Kinder Jungen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und ≤ 10 Jahre, Tanner Stadium 1 für Schamhaare und Hodenvolumen < 4 ml [84]; Mädchen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und ≤ 9 Jahre, Tanner Stadium 1 für die Brustentwicklung (kein tastbares, glanduläres Brustgewebe) und Schamhaar [84]; 3) Diagnose eines Wachstumshormonmangels, bestätigt durch zwei verschiedene Wachstumshormonstimulationstests mit der höchsten gemessenen Konzentration des Wachstumshormons von ≤ 7 ng/ml, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening; Für Kinder mit ≥ 3 Hypophysen-Hormondefiziten ist nur ein Wachstumshormonstimulationstest nötig. NUR FÜR JAPAN [Diagnose eines Wachstumshormonmangels, mittels Wachstumshormonstimulationstest mit der höchsten gemessenen Wachstumshormon-Konzentration bei ≤ 6 ng/ml bestätigt, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening: ○ Für Patienten mit intrakranieller organischer Erkrankung oder symptomatischer Hypoglykämie wird nur ein Test benötigt; ○ Für andere Patienten werden zwei verschiedene Wachstumshormonstimulationstests benötigt;] 4) Keine vorherige Therapie mit Wachstumshormon und/oder IGF-I-Behandlung;

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		5) Körperhöhe mindestens zwei Standardabweichungen unterhalb der für das chronologische Alter und Geschlecht adjustierten durchschnittlichen Körperhöhe, gemäß den Referenzperzentilen (Höhe-für-Alter und Gewicht-für-Alter) des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) für Mädchen/Jungen im Alter von 2 - 20 Jahren [29] beim Screening; 6) Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht oder unterhalb von -0,7 SDS für das chronologische Alter und Geschlecht, gemäß den Standards nach Prader [31], jeweils über eine Zeitspanne von mindestens 6 bis maximal 18 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings berechnet; 7) Body-Mass-Index > 5. und < 95. Perzentil entsprechend den Wachstumskurven für Body-Mass-Index-nach-Alter, gemäß dem CDC [29]; 8) IGF-I < -1,0 SDS zum Zeitpunkt des Screenings, im Vergleich zum auf das Alter und Geschlecht normalisierten Bereich, gemäß den Messungen des Zentrallabors; 9) Das Knochenalter (Röntgenaufnahme der linken Hand und des Handgelenks, zentral geprüft nach dem Atlas von Greulich & Pyle) geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings; Eine bereits bestehende Röntgenaufnahme, die innerhalb von 13 Wochen vor dem Screening aufgenommen wurde, kann ebenfalls genutzt werden, sofern eine solche verfügbar ist und die Anforderungen an eine zentral durchgeführte Auswertung erfüllt. <u>Ausschlusskriterien</u> Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 1) Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Als Teilnahme gilt eine erfolgte Randomisierung; 2) Erhalt jedweden Prüfarmsmittels innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; NUR FÜR BRASILIEN [Teilnahme in einer anderen klinischen Studie innerhalb eines Jahres (365 Tage) vor dem Zeitpunkt des Screenings, außer es besteht ein direkter Nutzen für den Patienten, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes;] 3) Jede klinisch signifikante Veränderung, die wahrscheinlich das Wachstum oder die Fähigkeit zur Bewertung des Wachstums im Stehen beeinflusst: ○ Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische "Syndrome" hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom oder Abwesenheit von GH-Rezeptoren; ○ Angeborene Anomalien (die Skelettanomalitäten verursachen), einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Russell-Silver-Syndrom oder Skelettdysplasie;

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Skoliose, Kyphose und Spina bifida-Varianten; 4) Schlecht kontrollierte oder nicht kontrollierte Hypophysenhormon-Insuffizienzen oder primäre Hormon-Defizienzen anderer Achsen (e.g., Thyroid-stimulierendes Hormon/T4, adrenokortikotropes Hormon/Kortisol, und eine Vasopressin-Defizienz) bei Kindern die < 6 Monate (bei Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie), und < 3 Monate (bei anderen Hormon-Defizienzen) vor dem Screening eine stabile Ersatztherapie erhalten; 5) Kinder mit <i>small for gestational age</i> (SGA)-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 SDS für das Gestationsalter); 6) Kinder mit diagnostiziertem Diabetes mellitus oder einem Nüchtern-Plasmaglukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) oder HbA1c ≥ 6.5 % zum Screening, bestimmt durch das Zentrallabor; 7) Akute Entzündungskrankheiten (z.B., jedoch nicht begrenzt auf: Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen), die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung für mehr als 2 aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings erforderten; 8) Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) mit einer Äquivalenzdosis von > 400 µg/Tag inhaliertem Budesonide, für mehr als 4 aufeinanderfolgende Wochen, innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings benötigen; 9) Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potenziellen Einfluss auf das Wachstum, beispielweise, jedoch nicht begrenzt auf Methylphenidat für die Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS); 10) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors; 11) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer aktiven Hepatitis B und/oder Hepatitis C (eine Ausnahme stellt das Vorhandensein von Antikörpern durch eine Impfung gegen Hepatitis B und Hepatitis C, dar); 12) Klinisch signifikant abnormales EKG zum Zeitpunkt des Screenings, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 13) Jede klinisch signifikant abnormales Testergebnis eines Labor-Screenings, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 14) Jede Erkrankung die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährden würde; 15) Wahrscheinliche Nicht-Einhaltung der Vorgaben zur Studiendurchführung durch den Patienten und/oder die Eltern bzw. die gesetzlich anerkannten Vertreter, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes.

		Ein- und Ausschlusskriterien für Kohorte II NUR FÜR SCHWEDEN UND INDIEN [nicht zutreffend, da keine Patienten in Kohorte II eingeschlossen werden] <u>Einschlusskriterien</u> Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn alle der folgenden Kriterien zutrafen: 10) Informierte Zustimmung der Eltern/gesetzlichen anerkannte Vertretern (LAR) des Teilnehmers zu studienbezogenen Aktivitäten. Studienbezogenen Aktivitäten sind definiert als jede Prozedur, die als Teil der Studie durchgeführt wird, einschließlich der Testung auf Eignung für diese Studie. Die Eltern bzw. gesetzlich Vertreter des Kindes müssen das Formular signieren und datieren (entsprechend der örtlichen Vorgaben); 11) Alter < 2 Jahre und 26 Wochen und Körpergewicht ≥ 5 kg zum Zeitpunkt des Screenings; 12) Bestätigte Diagnose eines Wachstumshormonmangels, die durch den Prüfer entsprechend der lokalen Praxis bestätigt werden muss; 13) Für therapienaive Patienten darf es keine vorangegangene Therapie Wachstumshormon und/oder IGF-1 gegeben haben; 14) Für therapienaive Patienten: IGF-I SDS < -1,0 gegenüber der auf Alter und Geschlecht normalisierten Spanne zum Zeitpunkt des Screenings, entsprechend den Messungen des zentralen Labors. <u>Ausschlusskriterien</u> Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 16) Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Als Teilnahme galt eine Randomisierung; 17) Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; 18) Jede klinisch signifikante Veränderung, die wahrscheinlich das Wachstum beeinflusst: ○ Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische “Syndrome” hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom oder Abwesenheit von GH-Rezeptoren; ○ Angeborene Anomalien (die Skelettanomalitäten verursachen), einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Russell-Silver-Syndrom oder Skelettdysplasie; ○ Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Skoliose, Kyphose und Spina bifida-Varianten; 19) Schlecht kontrollierte oder nicht kontrollierte Hypophysenhormon-Insuffizienzen oder primäre Hormon-Defizienzen anderer Achsen (e.g., Thyroid-stimulierendes Hormon/T4, adrenokortikotropes Hormon/Kortisol, und eine Vasopressin-Defizienz), entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes;

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		20) Kinder mit <i>small for gestational age</i> (SGA)-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 SDS für das Gestationsalter); 21) Kinder mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Diabetes mellitus; 22) Akute Entzündungskrankheiten (wie z.B., jedoch nicht begrenzt auf: Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen), die eine systemische Kortikosteroid- Behandlung), erforderten, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 23) Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) benötigen; 24) Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potenziellen Einfluss auf das Wachstum, beispielsweise, jedoch nicht begrenzt auf Methylphenidat für die Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS); 25) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors; 26) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer aktiven Hepatitis B und/oder Hepatitis C (eine Ausnahme stellt das Vorhandensein von Antikörpern durch eine Impfung gegen Hepatitis B und Hepatitis C, dar); 27) Jede klinisch signifikant abnormales Testergebnis eines Labor-Screenings, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 28) Jede Erkrankung die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährden würde; 29) Wahrscheinliche nicht Einhaltung der Vorgaben zur Studiendurchführung durch den Patienten und/oder die Eltern bzw. die gesetzlich anerkannten Vertreter, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes. Ein- und Ausschlusskriterien für Kohorte III NUR FÜR INDIEN [nicht zutreffend, da keine Patienten in Kohorte III eingeschlossen werden] <u>Einschlusskriterien</u> Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn alle der folgenden Kriterien zutrafen: 15) Informierte Zustimmung der Eltern oder des gesetzlich anerkannten Vertreters und des Kindes, dem Alter entsprechend, müssen vor jeder studienbezogenen Aktivität eingeholt werden. Studienbezogenen Aktivitäten sind definiert als jede Prozedur, die als Teil der Studie durchgeführt wird, einschließlich der Testung auf Eignung für diese Studie; a. Die Eltern/ gesetzlich anerkannten Vertreter des Kindes müssen die Einwilligungserklärung unterschreiben und datieren (entsprechend den lokalen Anforderungen); b. Das Kind muss das Zustimmungsförmular für Kinder unterschreiben und datieren oder mündlich zustimmen (falls gemäß den örtlichen Anforderungen erforderlich);

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		16) Alter: a. Mädchen: $> 9,0$ und $\leq 17,0$ Jahre zum Screening; b. Jungen: $> 10,0$ und $\leq 17,0$ Jahre zum Screening; 17) Bestätigte Diagnose eines Wachstumshormonmangels a. Für therapienaive Patienten, Diagnose eines Wachstumshormonmangels, bestätigt durch zwei verschiedene Wachstumshormonsimulationstests mit der höchsten gemessenen Konzentration des Wachstumshormons von ≤ 7 ng/ml, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening; Für Kinder mit ≥ 3 Hypophysen-Hormondefiziten ist nur ein Wachstumshormonsimulationstest nötig. NUR FÜR JAPAN [Diagnose eines Wachstumshormonmangels, mittels Wachstumshormonsimulationstest mit der höchsten gemessenen Wachstumshormon-Konzentration bei ≤ 6 ng/ml bestätigt, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening; Für Patienten mit intrakranieller organischer Erkrankung oder symptomatischer Hypoglykämie wird nur ein Test benötigt, für andere Patienten werden zwei verschiedene Wachstumshormonsimulationstests benötigt;] b. Für nicht therapienaive Patienten: durch den Prüfarzt entsprechend lokaler Praxis bestätigte Diagnose eines Wachstumshormonmangels; 18) keine vorherige Therapie mit Wachstumshormonen und/oder IGF-I für therapienaive Patienten; 19) Body-Mass-Index $> 5.$ und $< 95.$ Perzentil entsprechend den Wachstumskurven für Body-Mass-Index-nach-Alter, gemäß dem CDC; 20) Für therapienaive Patienten: IGF-I $< -1,0$ SDS im Vergleich zum auf das Alter und Geschlecht normalisierten Bereich, gemäß den Messungen des Zentrallabors, zum Zeitpunkt des Screenings; 21) Für therapienaive Patienten: Das Knochenalter (Röntgenaufnahme der linken Hand und des Handgelenks, zentral geprüft nach dem Atlas von Greulich & Pyle) geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings; Eine bereits bestehende Röntgenaufnahme, die innerhalb von 13 Wochen vor dem Screening aufgenommen wurde, kann ebenfalls genutzt werden, sofern eine solche verfügbar ist und die Anforderungen an eine zentral durchgeführte Auswertung erfüllt; 22) Offene Epiphysen, definiert als ein Knochenalter < 14 Jahre bei weiblichen und < 16 Jahren bei männlichen Patienten. <u>Ausschlusskriterien</u> NUR FÜR INDIEN [nicht zutreffend, da keine Patienten in Kohorte II und III eingeschlossen werden] Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		30) Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Als Teilnahme galt eine Randomisierung; 31) Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; 32) Jede klinisch signifikante Veränderung, die wahrscheinlich das Wachstum oder die Fähigkeit zur Bewertung des Wachstums im Stehen beeinflusst: ○ Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische “Syndrome” hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Turner-Syndrom, Laron-Syndrom, Noonan-Syndrom oder Abwesenheit von GH-Rezeptoren; ○ Angeborene Anomalien (die Skelettanomalitäten verursachen), einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Russell-Silver-Syndrom oder Skelettdysplasie ○ Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Skoliose, Kyphose und Spina bifida-Varianten; 33) Schlecht kontrollierte oder nicht kontrollierte Hypophysenhormon-Insuffizienzen oder primäre Hormon-Defizienzen anderer Achsen (e.g., Thyroid-stimulierendes Hormon/T4, adrenokortikotropes Hormon/Kortisol, und eine Vasopressin-Defizienz), entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 34) Kinder mit <i>small for gestational age</i> (SGA)-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 SDS für das Gestationsalter); 35) Kinder mit diagnostiziertem Diabetes mellitus oder Nüchtern-Plasmaglukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) oder HbA1c ≥ 6.5 % zum Screening, wie durch das Zentrallabor bestimmt; 36) Akute Entzündungskrankheiten (z.B., jedoch nicht begrenzt auf: Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen), die eine systemische Kortikosteroid- Behandlung), erforderten, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 37) Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) mit einer Äquivalenzdosis von > 400 µg/Tag inhaliertem Budesonide, für mehr als 4 aufeinanderfolgende Wochen, innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings benötigen; 38) Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potenziellen Einfluss auf das Wachstum, beispielsweise, jedoch nicht begrenzt auf Methylphenidat für die Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS); 39) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors; 40) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer aktiven Hepatitis B und/oder Hepatitis C (eine Ausnahme stellt das Vorhandensein von Antikörpern durch eine Impfung gegen Hepatitis B und Hepatitis C, dar); 41) Klinisch signifikant abnormales EKG zum Zeitpunkt des Screenings, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes;

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		42) Jedes klinisch signifikant abnormales Testergebnis eines Labor-Screenings, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 43) Jede Erkrankung die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährden würde; 44) Wahrscheinliche nicht Einhaltung der Vorgaben zur Studiendurchführung durch den Patienten und/oder die Eltern bzw. die gesetzlich anerkannten Vertreter, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes; 45) Ein positiver Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings (nur zutreffend für Patientinnen mit Menarche).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 29 Studienzentren in 11 Ländern nahmen an der Randomisierung der Patienten teil: • Österreich • Brasilien • Deutschland • Indien • Israel • Japan • Slowenien • Schweden • Türkei • Ukraine • USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beschreibung der Interventionsgruppen • Zu Studienbeginn werden die Teilnehmer der Kohorte I im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert um entweder einmal wöchentlich Somapacitan in drei unterschiedlichen Dosierungen oder einmal täglich Norditropin®, jeweils als subkutane Injektion, in der Hauptphase und der darauf anschließenden Extensionsphase der Studie zu erhalten. Die Studie war doppelblind hinsichtlich der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan und offen hinsichtlich der Behandlung mit Norditropin®: - Somapacitan (0,04mg/kg/Woche) - Somapacitan (0,08 mg/kg/ Woche) - Somapacitan (0,16 mg/kg/ Woche) - Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag); • Nach Beendigung der Extensionsphase (Woche 52) werden die Patienten aus den drei Somapacitan-Gruppen der offenen Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) zugeordnet und die Behandlung wird in der Sicherheitsextensionsphase für weitere 104 Wochen fortgesetzt (bis Woche 156). Patienten der Kontrollgruppe erhalten in der Sicherheitsextensionsphase weiterhin Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag); • Für die Langzeitsicherheitsextensionsphase wechseln alle Patienten der Kohorte I auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche). Es werden weitere Patienten anderer

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Altersgruppen eingeschlossen (Kohorten II & III), welche mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) behandelt werden. • Patienten der Kohorte I, die die Langzeitsicherheitsextensionsphase vor August 2024 abschließen, und in deren Land Somapacitan zur Behandlung von Kindern mit Wachstumshormonmangel nicht verschreibungsfähig ist, können die Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche in der Studie solange fortsetzen, bis Somapacitan für Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD) in ihrem jeweiligen Land verschreibungsfähig ist oder spätestens bis August 2024 (entspricht der voraussichtlich letzten Visite zum Ende der Behandlung für Kohorte I). Patienten der Kohorte II und III können ihre Behandlung mit Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche bis spätestens August 2024 fortführen. Anwendung der Studienmedikation • Patienten in allen Behandlungsgruppen werden in der Verwendung des Fertigpens trainiert und lernen, die Injektionen selbstständig zu verabreichen; • Die Injektionen erfolgen in den Oberschenkel, der dorsoglutealen Region (oberes Gesäß), dem oberen äußeren Trizepsbereich (Rückseite des Oberarms) oder ins Abdomen mit Rotation innerhalb dieser Körperbereiche bei jeder Injektion; • Das Körpergewicht für die Dosisberechnung wird zu jeder Visite neu gemessen; • Die maximale Behandlungsdauer eines Patienten in der Studie beträgt 364 Wochen; • Es wurde keine Maximaldosis bestimmt; • Patienten unter Behandlung mit Somapacitan mit einem Körpergewicht > 50 kg (110 Pfund) benötigen aufgrund der Limitierung des Fertigpens zwei Injektionen pro Anwendung. Das Volumen der beiden Injektionen sollte gleich verteilt sein und zwei unterschiedliche Injektionsstellen gewählt werden. Zeitpunkt der Injektionen von Somapacitan • Vor Visite 15 (Kohorte I): Somapacitan sollte morgens, nicht später als 10 Uhr (um Konsistenz der PK/PD mit vorangegangenen Studien sicherzustellen) injiziert werden. An Visite-Tagen kann die Injektion bis 12 Uhr mittags erfolgen. An Visite-Tagen mit bestimmten Prozeduren (Bestimmung von anti-Somapacitan-Antikörpern und PK/PD-Parametern) darf die Einnahme nicht vor der Durchführung der Prozeduren erfolgen. Wird eine Injektion vergessen soll sie sobald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden; • Nach Visite 15 (Kohorten I, II und III) kann die Injektion von Somapacitan zu jeder Tageszeit erfolgen; • Am Tag vor einer Blutentnahme für die Bestimmung von anti-Somapacitan-Antikörpern muss die Injektion mit Somapacitan mindestens 12 Std. vor der geplanten Blutentnahme erfolgen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wenn eine Dosis nicht am geplanten Dosierungstag verabreicht wird, muss sie so bald wie möglich nachgeholt werden; • Wenn eine Anwendung nicht innerhalb von 2 Tagen nachgeholt werden kann, soll diese übersprungen werden. Die nächste Dosis soll wieder am ursprünglich geplanten Wochentag eingenommen werden. Zeitpunkt der Injektionen von Norditropin® • Während der gesamten Studie soll die Norditropin® subkutan, täglich, am Abend (um die Versorgungsrealität widerzuspiegeln) injiziert werden. Am Abend vor der Blutentnahme zur Bestimmung von anti-GH-Antikörpern muss die Injektion mit Norditropin® mindestens 12 Std. vor der geplanten Blutentnahme stattfinden; • Wenn die Einnahme von Norditropin® am Abend vergessen wird oder nicht eingenommen werden kann, soll die Anwendung übersprungen werden. Der Patient soll die Behandlung am darauffolgenden Abend mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte <u>Kohorte I</u> Wachstumsgeschwindigkeit (HV) (cm/Jahr) während der ersten 26 Wochen der Behandlung (abgeleitet als der Stehhöhe mit einem Stadiometer zu Baseline und nach 26 Wochen). <u>Kohorten II und III</u> Auftreten von unerwünschten Ereignissen, einschließlich Reaktionen an der Einstichstelle, bis zu 208 Wochen der Behandlung mit Somapacitan bei Kindern mit Wachstumshormonmangel. Sekundäre Endpunkte (Kohorte I) <u>Sekundäre unterstützende Wirksamkeitsendpunkte</u> Änderungen von Baseline (Woche 0) bis zum Ende der Hauptphase (Woche 26) in • Körperhöhen-SDS • Wachstumsgeschwindigkeit-SDS¹ (abgeleitet aus der Stehhöhe zu Baseline und Woche 26) • Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) SDS • Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) SDS ¹ Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline wird aus der berichteten Stehhöhe aus einer Messung, die mindestens 6 Monate und maximal 18 Monate vor der Screening-Visite erfolgte, und aus der zu Baseline erhobenen Stehhöhe abgeleitet. Änderungen von Baseline und vom Ende der Hauptphase (Woche 26) bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 52) in: • Körperhöhen-SDS • Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (abgeleitet aus der Veränderung der Stehhöhe von Baseline bis Woche 52)

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• IGF-1 SDS • IGFBP-3 SDS Weitere Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit zu Woche 52: • Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zu Woche 52 (abgeleitet aus der Veränderung der Stehhöhe von Baseline bis Woche 52). • Voranschreiten des Knochenalters (anhand des Röntgenbilds der linken Hand und des Handgelenks zentral festgestellt entsprechend dem Atlas von Greulich & Pyle) gegenüber dem chronologischen Alter. • Serumkonzentration von Somapacitan und deren Änderungen im Studienverlauf. PRO-Fragebögen: • Änderungen der Scores der Domänen „Emotionales Wohlbefinden“, „Soziales Wohlbefinden“, „Körperliche Funktion“ und des Gesamtscore im TRIM-CGHD-O (<i>Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency-Observer</i>) von Baseline bis Wochen 26 und 52; • Gesamtscore des <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer</i> (TB-CGHD-O) zu Woche 26 und 52; • Gesamtscore des <i>Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian</i> (TB-CGHD-P) zu Woche 26 und 52. <u>Sekundäre unterstützende Sicherheitsendpunkte</u> Bewertung der Sicherheit für bis zu 364 Wochen der Behandlung: • Auftreten unerwünschter Ereignisse, einschließlich Reaktionen an der Einstichstelle; • Auftreten von anti-Somapacitan- und anti-hGH-Antikörpern; Erhebungszeitpunkte: Die folgenden Visiten bzw. Erhebungszeitpunkte waren im Protokoll definiert: • Information: Visite 0 (mind. 1 Tag vor Visite 1); • Screening: Visite 1 (-3 bis -2 Wochen); Hauptphase (Woche 0 bis 26): • Randomisierung: Visite 2 (Woche 0); • Behandlungsvisiten: Visite 3 (Woche 4), Visite 4 (Woche 13), Visite 5 (Woche 26+1 Tag); Extensionsphase (Woche 26 bis 52): • Behandlungsvisiten: Visite 6 (Woche 39), Visite 7 (Woche 52+1 Tag); Sicherheitsextensionsphase (Woche 52 bis 156): • Behandlungsvisiten: Visite 8 (Woche 65), Visite 9 (Woche 78+1 Tag), Visite 10 (Woche 91), Visite 11 (Woche 104+1 Tag), Visite 12 (Woche 117), Visite 13 (Woche 130+1 Tag), Visite 14 (Woche 143), Visite 15 (Woche 156+1 Tag);

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nur für Patienten, die nicht in die Langzeitsicherheitsextensionsphase übergehen: - Nachbeobachtung: Visite 16 (Woche 157); Langzeitsicherheitsextensionsphase: - Behandlungsvisiten: Visite 17 (Woche 169) Visite 18 (Woche 182), Visite 19 (Woche 195), Visite 20 (Woche 208+ 1 Tag), Visite 21 (Woche 221), Visite 22 (Woche 234), Visite 23 (Woche 247), Visite 24 (Woche 260+ 1 Tag), Visite 25 (Woche 273), Visite 26 (Woche 286), Visite 27 (Woche 299), Visite 28 (Woche 312+ 1Tag), Visite 29 (Woche 325), Visite 30 (Woche 338), Visite 31 (Woche 351); Nur für Patienten, die die Studienteilnahme nach der Langzeitsicherheitsextensionsphase beenden: - Ende der Behandlung: Visite 32 (Woche 364 + 5 Tage); - Nachbeobachtungsvisite: Woche 364 + 30 Tage; Extension für Patienten, die die Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit auf Rezept in ihrem Land oder spätestens August 2024 fortführen: - Behandlungsvisiten: Visite 33 (Woche 377), Visite 34 (Woche 390), Visite 35 (Woche 403), Visite 36 (Woche 416 + 1 Tag), Visite 37 (Woche 429); - Ende der Behandlung: Visite 38 (letzte Behandlung + 5 Tage, spätestens August 2024); - Nachbeobachtungsvisite: letzte Behandlung + 30 Tage
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Änderungen der Zielkriterien erfolgten nach Studienbeginn: <u>Mit Protokolländerung 5 (08.09.2016):</u> - Wachstumsgeschwindigkeit wurde als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt. - Serumkonzentrationen von Somapacitan und deren Veränderungen im Studienverlauf wurden aus den sekundären Sicherheitsendpunkten gestrichen und stattdessen unter den sekundären Wirksamkeitsendpunkten aufgenommen. <u>Mit Protokolländerung 7 (19.12.2018):</u> - Klarstellung der Endpunkte für die 26-wöchige Hauptphase und die 26-wöchige Extensionsphase; - Körperhöhen-SDS, Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung nach 52 Wochen aufgenommen. - Einige unterstützende Sicherheitsendpunkte wurden gestrichen, darunter die Bewertung technischer Beschwerden und die Veränderung seit Baseline in körperlichen Anzeichen, Vitalzeichen und Laborparametern, da diese im Rahmen der Pharmakovigilanz standardmäßig einem Monitoring unterliegen. <u>Mit Protokolländerung 9 (11.11.2019):</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zielkriterien und Endpunkte für Kohorte II und III wurden festgelegt. <u>Mit Protokolländerung 13 (12.09.2022):</u> • Die Mindestdauer von 13 Wochen wurde aus der Bewertung des primären Zielkriteriums und des primären Endpunkts für Kohorte II und III gestrichen. Es wird davon ausgegangen, dass keine der nach FPFV eingeführten Änderungen der Zielkriterien die Interpretation der Studienergebnisse relevant beeinflusst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kohorte I Die Fallzahlberechnung basiert auf der Annahme einer Standardabweichung von 3,1 cm/Jahr für die Wachstumsgeschwindigkeit nach 26 Wochen Behandlung und der Verwendung eines Deltawertes von -3,8 cm/Jahr (wobei Delta der Nichtunterlegenheitsspanne in einer Nichtunterlegenheitsstudie entspricht) und eines ein-seitigen Signifikanzniveaus von 2,5 %. Dies ergibt 15 Patienten pro Behandlungsarm. Unter Annahme einer Abbruchrate von höchstens 7 %, stellen 15 randomisierte Patienten pro Studienarm eine Power von 87 % sicher, um beim Vergleich eines Somapacitan- und eines Norditropin®-Arms ein 95 %-Konfidenzintervall für den geschätzten Behandlungsunterschied zu erhalten, das komplett über dem gewählten Deltawert liegt, wenn die beiden Behandlungen gleich sind. Kohorte II & III Die Aufnahme der Kohorten II und III basiert einer Anforderung der Zulassungsbehörde <i>U.S. Food and Drug Agency</i> (FDA), weshalb keine formelle Fallzahlberechnung für diese Kohorten durchgeführt wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen <i>A priori</i> geplante Zwischenanalysen umfassen 4 Datenschnitte zur Auswertung der Ergebnisse am Ende der Hauptphase (Woche 26), am Ende der Extensionsphase (52 Wochen), zu Woche 104 während der Sicherheitsextensionsphase und am Ende der Sicherheitsextensionsphase (Woche 156). Im Verlauf der einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase (208 Wochen) wurde eine weitere Interimsanalyse auf Basis eines nicht <i>a priori</i> geplanten Datenschnitts durchgeführt. Der finale Datenschnitt erfolgt nach Beendigung der 208-wöchigen Langzeitsicherheitsextensionsphase (368 Wochen). • 1. Datenschnitt vom 13.04.2018 am Ende der Hauptphase (26 Wochen) der Studie: Die Interimsanalyse des Datenschnitts umfasst alle bis einschließlich Woche 26 erhobenen Daten zur Wirksamkeitsendpunkten (einschließlich des primären Endpunkts der Studie) und der Sicherheit. • 2. Datenschnitt vom 12.10.2018 am Ende der Extensionsphase (52 Wochen) der Studie: Mit den Protokolländerungen 5, 7 und 9 wurde die Studie REAL 3 um eine 104 Wochen umfassende Sicherheitsextensionsphase sowie die einarmige 208 Wochen umfassende Langzeitsicherheitsextensionsphase (u.a. zur

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung von zwei weiteren Patientenkohorten, II und III) verlängert und die Auswertung zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte nach Ende der 26-wöchigen Extensionsphase (Woche 52) eingeführt. Die Interimsanalyse des Datenschnitts am Ende der Extensionsphase (nach einschließlich 52 Wochen) umfasst alle ursprünglich geplanten sowie mit den Protokolländerungen 5, 7 und 9 eingeführten zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte und die bis dahin erhobenen Daten zur Sicherheit für Patienten der Kohorte I. • 3. Datenschnitt vom 11.10.2019 während der Sicherheitsextensionsphase nach 104 Wochen: Nach Ablauf der ersten Hälfte der 104 Wochen umfassenden Sicherheitsextensionsphase erfolgte eine Interimsauswertung der bis dahin erhobenen Daten der Sicherheitsextensionsphase. Der 3. Datenschnitt umfasst Erhebungen der Wirksamkeitsendpunkte sowie der Sicherheit bis einschließlich Woche 104 der REAL 3-Studie. • 4. Datenschnitt vom 09.10.2020 am Ende der Sicherheitsextensionsphase nach 156 Wochen: Diese Interimsanalyse umfasst alle bis zum Ende der Sicherheitsextensionsphase (Woche 156) erhobenen Daten für Patienten der Kohorte I. • 5. Datenschnitt (am 19.11.2021) im Verlauf der einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase (208 Wochen): Diese nicht <i>a priori</i> geplante Interimsanalyse umfasst die in der Langzeitsicherheitsextensionsphase bis Woche 208 (Visite 20) erhobenen Daten für die Kohorte I sowie Ergebnisse für Kohorten II und III, die bis zur Visite 20 oder dem Cut-off-Datum 26.08.2021 erhoben worden sind, je nachdem was zuerst eintraf. Studienabbruchkriterien Der Patient kann jederzeit die Studienteilnahme abbrechen, entweder aus eigenem Willen oder nach dem Willen der Eltern oder Erziehungsberechtigter. Der Wunsch eines Patienten, die Studie abzubrechen, muss immer respektiert werden. Der Patient kann nach dem Ermessen des Prüfarztes wegen Sicherheitsbedenken oder bei Nichteinhaltung der Prüfungsprozeduren aus der Studie entfernt werden. Der Patient muss aus der Studie entlassen werden, wenn dieser an einer anderen klinischen Studie teilnimmt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung, Stratifizierung und Zuteilung auf die Studienarme erfolgte zentral mittels eines studienspezifischen web-basierten Randomisierungssystems (<i>interactive web response systems</i> , IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Visite 1 (Woche 0) wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlung mit Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche), Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche), Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach • Region (Japan versus Rest-der-Welt), und zusätzlich innerhalb der Region Rest der Welt nach: • Geschlecht (Jungen versus Mädchen), • Alter (< 6 Jahre versus ≥ 6 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IWRS. Das IWRS konnte jederzeit per Internet oder Telefon durch autorisiertes Personal abgerufen werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren gegenüber der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan bzw. Norditropin®) nicht verblindet. Patienten der Somapacitan-Gruppen waren während der Haupt- und Extensionsphase gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. b) Die Behandlung erfolgte durch die Patienten selbst. Patienten waren gegenüber der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan bzw. Norditropin®) nicht verblindet. Patienten der Somapacitan-Gruppen waren während der Haupt- und Extensionsphase gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. c) Die Erheber der Körperhöhe waren gegenüber der dem Patienten zugewiesenen Behandlung verblindet. Das Studienpersonal war während der Haupt- und Extensionsphase gegenüber der zugewiesenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung von Somapacitan (bei Patienten, die Somapacitan erhielten) verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden während der Haupt- und Extensionsphase visuell identische Fertigpess mit unterschiedlichen Dosierungen von Somapacitan angewendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets Es wurden drei Analysesets definiert: <i>Full Analysis Set (FAS)</i> Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Nur in Ausnahmefällen werden Patienten vom FAS ausgeschlossen. Patienten werden „wie behandelt“ analysiert. <i>Safety Analysis Set (SAS)</i> Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden „wie behandelt“ analysiert. <i>Per Protocol Set (PP)</i> Das Analyseset "Per Protocol" (PP) ist definiert als Patienten aus FAS, die keine Ein-/Ausschlusskriterien verletzt haben und ihre randomisierte Behandlung für mindestens 22 Wochen (für Patienten, die Somapacitan erhalten) oder 154 Tage (für Patienten, die Norditropin® erhalten) während der Hauptphase eingenommen haben. Die Patienten werden "wie behandelt" analysiert. Primärer Endpunkt (Kohorte I) Körperhöhe wurde bei Visiten zu Baseline, 13 Wochen und 26 Wochen gemessen und die Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) während 26-wöchiger Behandlung wie folgt berechnet: - Wachstumsgeschwindigkeit = (Körperhöhe bei der 26 Wochen-Visite – Körperhöhe zu Baseline) / (Zeit von Baseline bis zur 26 Wochen-Visite in Jahren). Bei der Zwischenvisite (Woche 13) wird die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wie folgt berechnet: (Körperhöhe zur Visite in Woche 13 – Körperhöhe zu Baseline) / (Zeit zwischen Baseline und Woche 13-Visite in Jahren). Die Hauptanalyse des primären Endpunktes basiert auf FAS-Population. - Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 13 und Woche 26 werden mit einem <i>mixed model for repeated measurements</i> (MMRM) analysiert, mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm zwischen Geschlecht und Altersgruppe als Faktoren und der Körperhöhe bei Studienbeginn als Kovariate, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt sind.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird verwendet, um die Variabilität zwischen wiederholten Messungen eines Patienten zu beschreiben. Anhand der MMRM werden die Behandlungsunterschiede in Woche 26 zwischen Somapacitan und Norditropin® mit dem entsprechenden 95 %-KI ermittelt. Patienten ohne Daten zur Wachstumsgeschwindigkeit post-Randomisierung werden nicht in die Hauptanalyse einbezogen. • Die Analyse des primären Endpunkts wird mit dem PP-Analyseset als Sensitivitätsanalyse wiederholt. Primärer Endpunkt (Kohorte II und III) Auftreten von unerwünschten Ereignissen, einschließlich Reaktionen an der Einstichstelle • Der primäre Endpunkt wird nach Kohorte mittels deskriptiver Statistik analysiert. • Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung des Studienmedikation und bis zur Visite zum Studienende oder 14 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikation, je nachdem, was zuerst eintritt, auftreten, werden in die Analyse einbezogen. Unerwünschte Ereignisse, die 14 Tage oder mehr nach der letzten Verabreichung des Studienmedikation auftreten, werden in einer separaten Liste berichtet. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Kohorte I) • Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Veränderung im Körperhöhen-SDS, Wachstumsgeschwindigkeits-SDS, IGF-I SDS und IGFBP-3 SDS von Baseline) werden mit einem MMRM analysiert, dem für die Hauptanalyse des primären Endpunktes verwendeten MMRM ähnelt, mit dem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung, der Altersgruppe, dem Geschlecht, der Region und der Geschlecht-Altersgruppen-Interaktion als Faktoren, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt sind. • Für die PRO- Endpunkte entspricht dieses Modell einer Varianzanalyse mit der Behandlung, der Altersgruppe, dem Geschlecht, der Region und der Geschlecht-Altersgruppen-Interaktion als Faktoren. Für die Veränderung im TRIM-CGHD-O gegenüber Baseline wird der Baseline-Score als Kovariate in das Modell aufgenommen. • Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit nach 39 und 52 Wochen wird analog zur Wachstumsgeschwindigkeit in der Hauptphase der Studie abgeleitet: $(\text{Körperhöhe zur Visite nach } d \text{ Wochen} - \text{Körperhöhe zu Baseline}) / (\text{Zeit von Baseline bis zur Visite nach } d \text{ Wochen, in Jahren})$, wobei $d = 39, 52$. • Veränderungen von Baseline zum Ende der Extensionsphase (Woche 52) bei den oben aufgeführten Variablen (mit Ausnahme der beiden TB-CGHD PROs) werden zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums für die Bewertung der Wirksamkeit für bis zu 364

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen Behandlung herangezogen und analog zur oben beschriebenen Analyse unter Verwendung eines MMRM, basierend auf den Erhebungen nach 13, 26, 39 und 52 Wochen (26 und 52 Wochen für die PRO-basierten Endpunkte) ausgewertet. Aus dem MMRM werden die Behandlungsunterschiede zu Woche 52 zwischen Somapacitan und Norditropin® mit dem entsprechenden 95 %-KI ermittelt. - Wachstumsgeschwindigkeit und die beiden TB-CGHD PROs zu Woche 52 werden mit einem MMRM, das auf den Erhebungen nach 13, 26, 39 und 52 Wochen (26 und 52 Wochen für die beiden PRO-basierten Endpunkte) beruht, analysiert, wobei die Behandlung, die Altersgruppe, das Geschlecht, die Region und die Geschlecht-Altersgruppen-Interaktion als Faktoren eingehen, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt sind. Für die Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit wird die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen, die ebenfalls als Faktor innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt ist. Aus dem MMRM werden die Behandlungsunterschiede zu Woche 52 zwischen den Behandlungsarmen mit dem entsprechenden 95 %-KI ermittelt. - Die Veränderungen zwischen dem Ende des Hauptphase (Woche 26) und dem Ende der Extensionsphase (Woche 52) bei allen oben genannten Wirksamkeitsvariablen werden ebenfalls zur Unterstützung des sekundären Zielkriteriums in Bezug auf die Bewertung der Wirksamkeit für bis zu 364 Behandlungswochen herangezogen und mittels deskriptiver Statistik analysiert. - Darüber hinaus werden die Serumkonzentration von Somapacitan und deren Veränderungen im Studienverlauf sowie die Entwicklung des Knochenalters im Vergleich zum chronologischen Alter zu Woche 52 mittels deskriptiver Statistik analysiert. Sekundäre Sicherheitsendpunkte (Kohorte I) - Unerwünschte Ereignisse werden mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet. Alle unerwünschten Ereignisse die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis Woche 26 oder 14 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auftreten, werden in die Analyse der Hauptphase einbezogen. - Unerwünschte Ereignisse werden nach Behandlung, <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) zusammengefasst. Die deskriptive Statistik umfasst die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse auftraten, die Anzahl der Ereignisse und die Ereignisrate. Unerwünschte Ereignisse werden nach Behandlung und Patient, mit Angaben zum Schweregrad, Bezug zu dem Studienmedikation und demographischen Angaben gelistet. - Ähnliche Tabellen werden auch für unerwünschte Ereignisse erstellt, die - nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis Woche 52 der Extensionsphase,

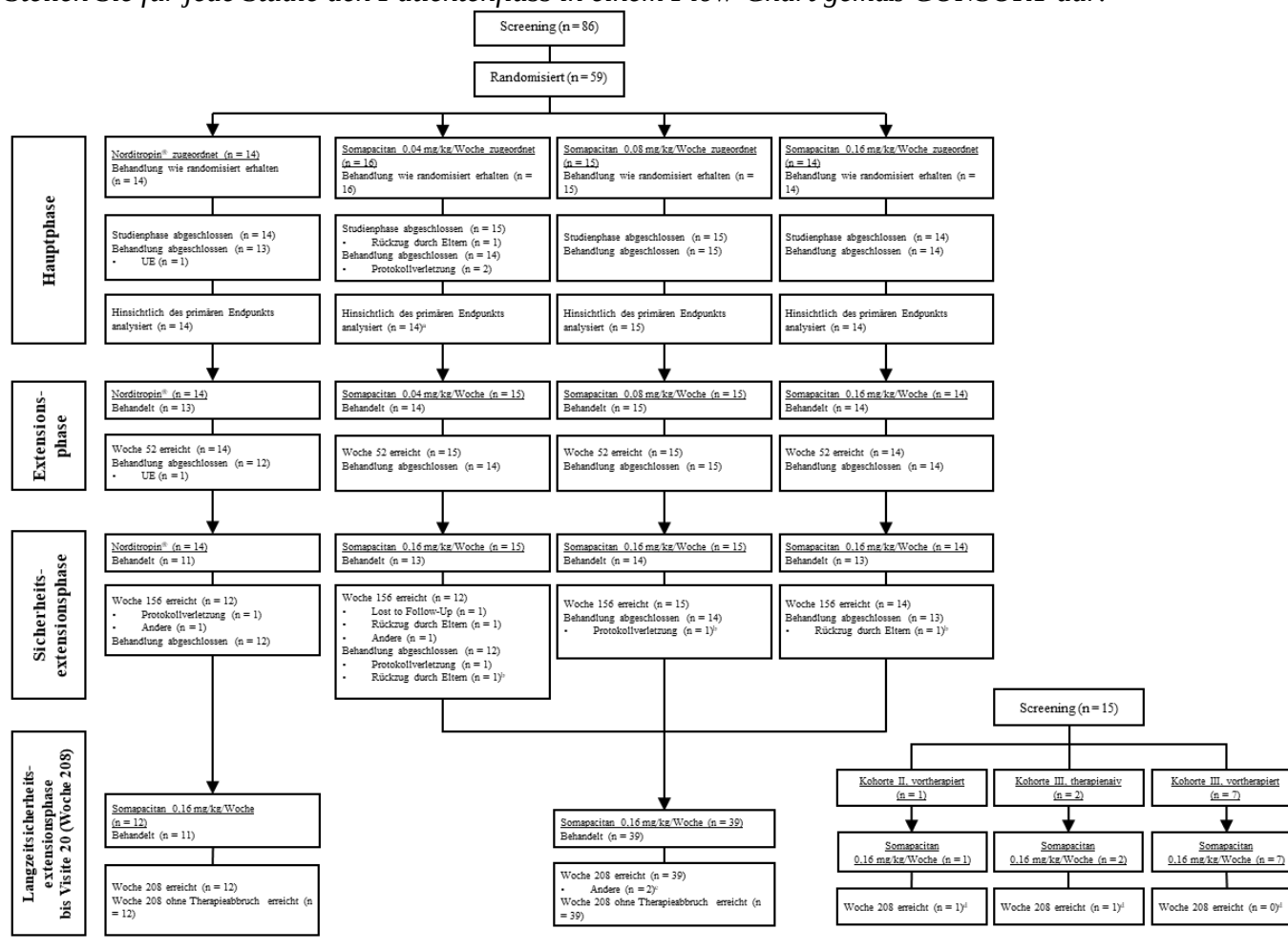
Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ nach der ersten Verabreichung des Studienmedikation und bis Woche 104 bzw. 156 der Sicherheitsextensionsphase und ○ nach der ersten Verabreichung des Studienpräparats und bis Woche 260 bzw. 364 in der Langzeitsicherheitsextensionsphase und in der Nachbeobachtungsphase auftraten. • Unerwünschte Ereignisse, die 14 Tage oder mehr nach der letzten Verabreichung des Studienmedikation bzw. vor der ersten Verabreichung auftreten, werden jeweils gesondert berichtet. • Alle anderen Sicherheitsendpunkte werden mittels deskriptiver Statistik analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 59 Kinder randomisiert: • Norditropin® (0,034mg/kg/Tag): N = 14 • Somapacitan (0,04mg/kg/Woche): N = 16 • Somapacitan (0,08mg/kg/Woche): N = 15 • Somapacitan (0,16mg/kg/Woche): N = 14 b) Erhielten Behandlung in der Hauptphase: • Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag): N = 14 • Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche): N = 16 • Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche): N = 15 • Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche): N = 14 Erhielten Behandlung in der Extensionsphase: • Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag): N = 13 • Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche): N = 14 • Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche): N = 15 • Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche): N = 14 Erhielten Behandlung in der Sicherheitsextensionsphase (Hinweis: in der Sicherheitsextensionsphase wurde allen Patienten der Somapacitan-Arme Somapacitan in der Dosierung 0,16 mg/kg/Woche verabreicht, allerdings werden die Gruppen hier gemäß der ursprünglich randomisierten Behandlung aufgeführt): • Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag): N = 11 • Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche): N = 13

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche): N = 14 - Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche): N = 13 c) In der Analyse des primären Endpunkts wurde die FAS-Population berücksichtigt: - Norditropin® (0,034 mg/kg/Tag): N = 14 - Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche): N = 14 - Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche): N = 15 - Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche): N = 14
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den ursprünglich 59 randomisierten Patienten schlossen 58 (98,3 %) Kinder die Hauptphase (Woche 26) der Studie ab. 56 (94,9 %) Kinder schlossen die Behandlung in der Hauptphase ohne vorzeigen Therapieabbruch ab. Drei Kinder beendeten die Behandlung vorzeitig: 1 Kind in der Norditropin®-Gruppe aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (leichte Arzneimittelüberempfindlichkeit, Kausalität: wahrscheinlich) 2 Kinder in der Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche)-Gruppe aufgrund von Verstößen gegen die Ein-/Ausschlusskriterien. Eines dieser Kinder beendete die Studienteilnahme vor dem Ende der Hauptphase. Beide Patienten wurden aus der FAS-Population ausgeschlossen. 53 (89,8 %) Kinder schlossen die Behandlung der 26-wöchigen Extensionsphase und der 104-wöchigen Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen) ab. 8 Kinder beendeten die Behandlung vor dem Ende der 104-wöchigen Sicherheitsextensionsphase: 4 Kinder in der Somapacitan (0,04/0,16 mg/kg/Woche)-Gruppe; 1 Kind in der Somapacitan (0,08/0,16 mg/kg/Woche)-Gruppe; 1 Kind in der Somapacitan (0,16/0,16 mg/kg/Woche)-Gruppe; 2 Kinder in der Norditropin®-Gruppe; 6 Kinder brachen die Studienteilnahme vor dem Ende der 104-wöchigen Sicherheitsextensionsphase ab, 4 Kinder in der Somapacitan (0,04/0,16 mg/kg/Woche)-Gruppe und 2 Kinder in der Norditropin®-Gruppe: 2 Kinder wurden durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten aus der Studie genommen; 1 Kind war Lost-to-Follow-Up; 1 Kind aufgrund einer Protokollverletzung; 2 Kinder aus anderen Gründen;
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	Erste Visite des ersten Patienten: 23. März 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Hinweise:

Ein Patient folgte der Protokollversion 1, gemäß der die Visite 7 (Woche 52) die letzte Studienvisite darstellte. Dieser Patient hat alle darauffolgenden Studien- und Behandlungszeiträume erfolgreich absolviert, wurde aber nach Visite 7 (Woche 52) nicht mehr behandelt.

a: Zwei Patienten (Somapacitan 0,04 mg/kg/Woche) wurden aus dem *full analysis set* (FAS) ausgeschlossen, da sie irrtümlich randomisiert wurden (Verletzung der Einschluss-/Ausschlusskriterien) und die Behandlung vor Visite 3 (Woche 4) abbrachen.

b: Ein Patient, der die Behandlung zuvor erfolgreich abgeschlossen hatte, wurde in der Sicherheitsextensionsphase nicht mehr behandelt, nahm jedoch weiterhin an den Studienvisiten teil. Dieser Patient wird als Behandlungsabbruch berücksichtigt.

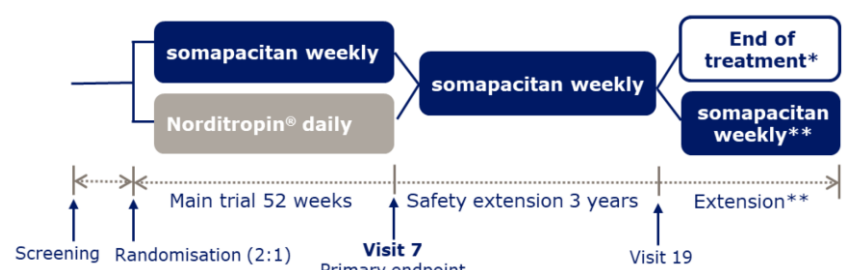
c: Zwei Patienten, die die Behandlung zuvor abgebrochen hatten, sind nach dem Ende der Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen) aus der Studie ausgeschieden und wurden in der Langzeitsicherheitsextensionsphase nicht behandelt.

d: Bis zum Stichtag des letzten Datenschnitts hatte noch kein Patient der Kohorten II und III die Visite zu Studienwoche 208 oder einen vorzeitigen Behandlungs- bzw. Studienabbruch.

Abbildung 4-70: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 3

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Der Zweck dieser Phase-3-Studie ist die Bestätigung der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit und die Untersuchung der Sicherheit einer einmal wöchentlichen, subkutanen (s.c.) Behandlung mit Somapacitan im Vergleich zu einer einmal täglichen s.c. Behandlung mit Norditropin® bei prä-pubertären Kindern mit einem Wachstumshormonmangel (GHD) zu untersuchen. Primäres Ziel - Vergleich des Behandlungseffekts von Somapacitan gegenüber Norditropin® auf das Längenwachstum bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel Sekundäres Ziel - Vergleich der Sicherheit von Somapacitan gegenüber Norditropin® bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	REAL 4 ist eine multinationale, offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan gegenüber täglich angewendetem Norditropin® bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit einem Wachstumshormonmangel. Zu Baseline werden Patienten im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlung mit - Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) oder - Norditropin® (0,034 mg/kg/Woche) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach - Region (Japan versus Rest der Welt) - Altersgruppe (< 6 versus ≥ 6 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung) - Geschlecht (Jungen und Mädchen) - Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 versus ≥ 7,0 ng/ml) Nach der Randomisierung werden Patienten in der 52-wöchigen Hauptphase behandelt, gefolgt von einer einarmigen Sicherheitsextensionsphase, die bis zu 3 Jahren andauert und in der alle Patienten der Studie mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) behandelt werden. Patienten der Norditropin®-Gruppe wechseln für die Sicherheitsextensionsphase auf die Behandlung mit Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche). Nach Abschluss der Sicherheitsextensionsphase (Woche 208) wird Patienten in Ländern, in denen Somapacitan für Kinder mit GHD nicht verschrieben werden kann, angeboten, die Studienteilnahme fortzusetzen und die Behandlung mit Somapacitan fortzusetzen, bis Somapacitan im jeweiligen Land des Patienten zur Verschreibung erhältlich sein wird, spätestens jedoch bis September 2025. Eine Nachbeobachtungsvisite erfolgt 30 Tage nach Behandlungsende. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtdauer der Studienteilnahme bis zum Ende der Sicherheitsextensionsphase beträgt etwa 4 Jahre. Für Patienten, die bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan in ihrem Land weiterbehandelt werden, beträgt die Gesamtstudiendauer über 4 Jahre. 
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokollversion 1.0 (29.06.2018) wurde nicht bei Zulassungsbehörden eingereicht. Protokollversion 2.0 (16.11.2018) enthielt Änderungen basierend auf Rückmeldungen der Zulassungsbehörden. Zum Zeitpunkt des letzten Datenbankschlusses (17.12.2021) gab es 8 Protokolländerungen zur Protokollversion 2.0, davon 4 globale und 4 länderspezifische. Alle 8 Protokolländerungen wurden nach dem Einschluss des ersten Patienten (<i>First patient first visit</i>, FPFV: 20.05.2019) eingeführt. 3 Protokolländerungen wurden als separate Dokumente erstellt und in Protokollversionen 3.0 und 4.0 eingeschlossen. Protokollversion 3.0 (01.07.2019) enthielt Protokolländerung Nr.1 (länderspezifisch) und Nr. 2 (Global). Protokollversion 4.0 (19.11.2019) enthielt Protokolländerung Nr.3, die 6 teilnehmende Länder betraf. Nach dem 15.11.2019 wurde die Beschreibung der Änderungen als Teil des Protokolls (Protokollversionen 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 und 9.0) integriert. <u>Protokollversion 3.0 (01.07.2019, nach FPFV)</u> Die Protokollversion 3.0 enthielt die Protokolländerung Nr. 1, die vorbereitet wurde, um die Anmerkungen der britischen Zulassungsbehörde <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (MHRA) umzusetzen, u. a. • Tatsächliche Dosis von Norditropin® wurde definiert • Die Dosiswahl wurde begründet • Auswahlkriterien wurden aktualisiert • Die Risikokategorie für investigative Arzneimittel und Anforderungen an die Schwangerschaftsverhütung wurden definiert Die Protokollversion 3.0 enthielt ebenfalls die Protokolländerung Nr. 2 (Global), mit der ein <i>Data Monitoring Committee</i> in der Studie eingeführt wurde. <u>Protokollversion 4.0 (19.11.2019, nach FPFV)</u> Die Protokollversion 4.0 enthielt die Protokolländerung Nr. 3, mit der die Anforderung an die Teilnahme an der Erhebung von patientenberichteten Endpunkten durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte in den Ländern Irland, Lettland, Norwegen, Polen, und Serbien gestrichen wurden. Mit der Protokollversion 4.0 wurde diese Anforderung auch für Estland gestrichen sowie weitere Informationen zu PROs und zur Schwangerschaftsverhütung aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Protokollversion 5.0 (03.01.2020, nach FPFV)</u> Mit der Protokollversion 4.0 wurde die Anforderung an die Teilnahme an der Erhebung von patientenberichteten Endpunkten durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte in Ungarn gestrichen sowie weitere Informationen zu PROs aufgenommen. <u>Protokollversion 6.0 (31.03.2020, nach FPFV)</u> Diese Protokollversion wurde vorbereitet, um die Anforderungen der spanischen Behörde <i>Spanish Health Authority</i> zu entsprechen und galt nur für Studienzentren in Spanien. • Ausschlusskriterium 13, welches nur für Spanien gilt, wurde hinzugefügt: „Jede Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährdet und Patienten, bei denen eine Therapieaufnahme mit Norditropin[®] kontraindiziert ist“. • Ein Schwangerschaftstest zu allen Studienvisiten ist für alle Patientinnen im gebärfähigen Alter verpflichtend. • Nur das Geburtsjahr wird dokumentiert. Abstammung und Ethnizität werden nicht aufgenommen. <u>Protokollversion 7.0 (22.02.2021, nach FPFV)</u> Folgende Änderungen wurden eingeführt: • Die Zeiträume für sekundäre Endpunkte wurden angepasst. • Zusätzliche Tests nach einer Überlegenheit von Somapacitan gegenüber Norditropin[®] für den Fall, dass die Nichtunterlegenheit im primären Endpunkt bestätigt worden ist, wurden aufgenommen. <u>Protokollversion 8.0 (01.11.2022, nach FPFV)</u> Der Grund für diese Protokolländerung besteht darin, den Patienten, die die derzeit laufende dreijährige Sicherheitsextensionsphase abschließen, bevor Somapacitan in ihrem Land für Kinder mit GHD verordnet werden kann, die Möglichkeit anzubieten, die Studienteilnahme und die Behandlung mit Somapacitan fortzusetzen, bis Somapacitan im jeweiligen Land des Patienten auf Rezept erhältlich sein wird, spätestens jedoch bis September 2025. Darüber hinaus wurden mit dieser Protokolländerung Informationen zum COVID-19-Risiko und zusätzliche Klarstellungen aufgenommen. Folgende Änderungen wurden eingeführt: • Anpassung der Beschreibung der Studienvisiten und des Studienflussdiagramms, um sicherzustellen, dass korrekte Visiten und Erhebungen sowohl für Patienten, die die Studienteilnahme beenden als auch für die, die Ihre Studienteilnahme und Behandlung bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept bzw. September 2025 fortführen, durchgeführt werden können; • Definitionen der Therapie- und Studienabbruchkriterien wurden dahingehend angepasst, um eine weitergehende Studienteilnahme zu regeln;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klarstellung der Erhebungs- und Auswertungsmethodik für PK/PD-Parameter sowie andere Laborparameter; - Zusätzliche Informationen zur Nutzen-Risiko-Bewertung und spezifische Anforderungen im Zusammenhang mit COVID-19, um den Anforderungen der französischen Behörden zu entsprechen; - Aufnahme einer Protokolländerungshistorie; <u>Protokollversion 9.0 (19.12.2022, nach FPFV)</u> Folgende Änderung wurden eingeführt: - Die Erhebung der Körperzusammensetzung wurde eingestellt, da zu diesem Zeitpunkt bereits ausreichend Daten für explorative Analysen gesammelt werden konnten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten werden in die Studie eingeschlossen, wenn alle der folgenden Kriterien zutreffen: - Zustimmungen der Eltern oder des gesetzlich anerkannten Vertreters und des Kindes, dem Alter entsprechend, müssen vor jeder studienbezogenen Aktivität eingeholt werden. - Die Eltern oder gesetzlich anerkannten Vertreter des Kindes müssen die Einwilligungserklärung unterschreiben und datieren (entsprechend den lokalen Anforderungen). - Das Kind muss das Zustimmungsförmular für Kinder unterschreiben und datieren oder mündlich zustimmen (falls gemäß den örtlichen Anforderungen erforderlich). - Präpubertäre Kinder - Jungen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und < 11 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings, Hodenvolumen < 4 ml [84] - Mädchen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und < 10 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings, Tanner Stadium 1 für die Brustentwicklung (kein tastbares, glanduläres Brustgewebe) [84]; - Diagnose eines Wachstumshormonmangels, bestätigt durch zwei verschiedene Wachstumshormonstimulationstests mit der höchsten gemessenen Konzentration des Wachstumshormons von $\leq 10,0$ ng/ml basierend auf dem WHO International Somapacitan 98/574 Standard, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung. - Sollte vor dem Zeitpunkt des Screenings nur ein Wachstumshormonstimulationstest vorliegen, muss zur Bestätigung der Diagnose des Wachstumshormonmangels ein zweiter, unterschiedlicher Wachstumshormonstimulationstest, durchgeführt werden. - Für Kinder mit mindestens 2 weiteren Hypophysenhormondefizienzen (abgesehen vom Wachstumshormonmangel) ist nur ein Wachstumshormonstimulationstest nötig. NUR FÜR JAPAN [Diagnose eines Wachstumshormonmangels, mittels Wachstumshormonstimulationstest mit der höchsten gemessenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wachstumshormon-Konzentration bei ≤ 6 ng/ml unter Verwendung eines rekombinanten Wachstumshormon-Standards bestätigt, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening: ○ Für Patienten mit intrakranieller organischer Erkrankung oder symptomatischer Hypoglykämie wird nur ein Test benötigt; ○ Für andere Patienten werden zwei verschiedene Wachstumshormon-stimulationstests benötigt] 4) Verminderte Körperhöhe mindestens zwei Standardabweichungen unterhalb der für das chronologische Alter und Geschlecht adjustierten durchschnittlichen Körperhöhe, gemäß den Referenzperzentilen des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) [29]. 5) Verminderte Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht, gemäß den Standards nach Prader [31], jeweils über eine Zeitspanne von mindestens 6 bis maximal 18 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings berechnet; 6) Keine vorherige Therapie mit Wachstumshormon oder IGF-I; 7) Knochenalter geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings; 8) Body-Mass-Index $> 5.$ und $< 95.$ Perzentil entsprechend den Wachstumskurven für Body-Mass-Index-nach-Alter, gemäß dem CDC [29]; 9) IGF-I < -1.0 SDS zum Zeitpunkt des Screenings, im Vergleich zum auf das Alter und Geschlecht normalisierten Bereich, gemäß den Messungen des Zentrallabors; 10) Hormonersatztherapien für jeden anderen Hormonmangel müssen adäquat und seit mindestens 90 Tagen vor der Randomisierung stabil eingestellt sein. 11) Kein intrakranieller Tumor, bestätigt durch Magnet-Resonanztomografie oder Aufnahme aus der Computertomografie. Eine Aufnahme, die innerhalb von 9 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings gemacht wurde, kann zum Screening genutzt werden, wenn eine medizinische Beurteilung und Feststellung verfügbar ist. Ausschlusskriterien Patienten werden ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: 1) Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder dergleichen; 2) Vorherige Teilnahme an dieser Studie; Als Studienteilnahme gilt eine erfolgte Randomisierung. 3) Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zum Zeitpunkt der Randomisierung. 4) Jede klinisch signifikante Veränderung, die wahrscheinlich das Wachstum oder die Fähigkeit zur Bewertung des Wachstums im Stehen beeinflusst: a. Turner-Syndrom (einschließlich Mosaizismus) b. Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische "Syndrome" hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Laron-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Syndrom, Noonan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, abnormale SHOX-1 Genanalyse oder Abwesenheit von GH-Rezeptoren c. Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Skoliose, Kyphose und Spina bifida-Varianten d. Angeborene Anomalien (die Skelettanomalitäten verursachen), einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Russell-Silver-Syndrom oder Skelettdysplasie e. Skelettdysplasie in der Familie 5) Kinder mit <i>small for gestational age</i> (SGA)-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 SDS für das Gestationsalter). 6) Kinder mit diagnostiziertem Diabetes mellitus oder einem Nüchtern-Plasmaglukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) oder HbA1c ≥ 6.5 % zum Screening, bestimmt durch das Zentrallabor 7) Akute Entzündungskrankheiten (z. B., jedoch nicht begrenzt auf: Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen), die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung für mehr als 2 aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings erforderten. 8) Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) mit einer Äquivalenzdosis von > 400 µg/Tag inhaliertem Budesonide, für mehr als 4 aufeinanderfolgende Wochen, innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings benötigen; 9) Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potenziellen Einfluss auf das Wachstum, beispielsweise, jedoch nicht begrenzt auf Methylphenidat für die Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS); 10) Diagnose der ADHS; 11) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors; 12) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer aktiven Hepatitis B und/oder Hepatitis C (eine Ausnahme stellt das Vorhandensein von Antikörpern durch eine Impfung gegen Hepatitis B und Hepatitis C, dar); 13) Jede Erkrankung die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährden würde; NUR FÜR FRANKREICH, SPANIEN UND UK [Jede Erkrankung die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung der Protokollvorgaben gefährden würde und Patienten, bei denen eine Therapieaufnahme mit Norditropin® kontraindiziert ist] 14) Wahrscheinliche Nicht-Einhaltung der Vorgaben zur Studiendurchführung durch den Patienten und/oder die Eltern bzw. die gesetzlich anerkannten Vertreter, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 86 Studienzentren in 20 Ländern weltweit nahmen an der Randomisierung der Patienten teil: Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Lettland, Polen, Russland, Serbien, Slowenien, Spanien, Schweiz, Thailand, Ukraine, Vereinigtes Königreich sowie Vereinigte Staaten. Studienzentren aus Dänemark und Ungarn war am Screening beteiligt, jedoch wurden dort keine Patienten randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe • Bei Patienten der Somapacitan-Gruppe während der 52-wöchigen Hauptphase sowie bei allen Patienten während der anschließenden 3-jährigen Sicherheitsextensionsphase der Studie und Patienten, die die Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit auf Rezept bzw. September 2025 fortführten, wurde Somapacitan einmal wöchentlich an festgelegten Tagen als Injektionslösung mittels eines Fertigpens subkutan (s.c.) in einer Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche injiziert. • In der Studie wurde Somapacitan in drei Stärken (5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL und 15 mg/1.5 mL), jeweils abhängig vom Körpergewicht der Patienten, verwendet; • Die Injektion von Somapacitan konnte zu jeder Tageszeit erfolgen; • Am Tag vor einer Blutentnahme für die Bestimmung von anti-Somapacitan-Antikörpern muss die Injektion mit Somapacitan mindestens 12 Std. vor der geplanten Blutentnahme erfolgen; • Wenn eine Dosis nicht am geplanten Dosierungstag verabreicht wurde, musste sie so bald wie möglich nachgeholt werden; • Wenn eine Anwendung nicht innerhalb von 2 Tagen nachgeholt werden konnte, sollte diese ausgelassen werden. Die nächste Dosis sollte wieder am ursprünglich geplanten Wochentag eingenommen werden. • Sollte vorher bekannt sein, dass die Injektion nicht am geplanten Tag stattfinden kann, dann konnte diese auch am Vortag genommen werden. Vergleichsgruppe • Norditropin[®], welches in der Stärke 10 mg/1,5 mL verfügbar war, wurde einmal täglich abends als Injektionslösung mittels des FlexPro[®]-Fertigpens, in einer Dosierung von 0,034 mg/kg/Tag s.c. injiziert. • Am Abend vor der Blutentnahme zur Bestimmung von anti-GH-Antikörpern musste die Injektion mit Norditropin[®] mindestens 12 Std. vor der geplanten Blutentnahme stattfinden; • Wenn die Einnahme von Norditropin[®] am Abend vergessen wurde oder nicht eingenommen werden konnte, sollte die Anwendung übersprungen werden. Der Patient sollte die Behandlung am darauffolgenden Abend mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	Estimands Aufgrund unterschiedlicher Rückmeldungen der Zulassungsbehörden wurden unterschiedliche Bewertungsstrategien für den primären Endpunkt (sogenannte „Primary Estimands“) für die EMA und die FDA entwickelt: <u>Primary Estimand (für die FDA und PMDA) gemäß der sog. <i>Treatment policy strategy</i>:</u> Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin[®] hinsichtlich der mittleren jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 bei allen randomisierten Patienten, unabhängig von der Therapieadhärenz oder dem Beginn einer unterstützenden Therapie (definiert als Therapie mit jeglichem Wachstumshormon-Präparat, außer der Studienmedikation, oder eine Behandlung mit IGF-1) bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Dieser Estimand bewertet den erwarteten Vorteil für zukünftige pädiatrische Patienten mit Wachstumshormonmangel, wenn ihnen Somapacitan anstatt von Norditropin® verschrieben wird. Dadurch, dass keine Einschränkung bezüglich der Therapieadhärenz erfolgt, soll dieser Estimand Therapieunterschiede aufzeigen, die auch in der klinischen Praxis erwartet werden können, vorausgesetzt dass die Therapieadhärenz und Nutzung der unterstützenden Therapie in der Studie die klinische Praxis widerspiegeln. <u>Primary Estimand (EMA) gemäß der sog. hypothetischen Strategie (Annahme: unterstützende Therapien sind nicht verfügbar):</u> Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® hinsichtlich der mittleren jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, wenn keine unterstützenden Therapien bis Woche 52 zur Verfügung stünden (d. h. unter der Annahme, dass unterstützende Therapien nicht begonnen wurden). Durch diesen Estimand sollen mögliche Confounding-Effekte unterstützender Therapien (z. B. anderer Wachstumshormon-Präparate) auf das Längenwachstum minimiert werden. Unterstützende Therapien könnten zu einer Abschwächung oder gar Überschätzung des Behandlungseffektes führen. Deshalb zielt dieser Estimand darauf ab, Behandlungsunterschiede, die auf die initiale Randomisierung zuzuschreiben sind, sichtbar zu machen. Primärer Endpunkt - Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) von Baseline bis zu Visite 7 (Woche 52) Sekundäre Endpunkte Sekundäre konfirmatorische Endpunkte wurden nicht aufgenommen. <u>Sekundäre unterstützende Wirksamkeitsendpunkte</u> - Änderung im Knochenalter vom Screening bis zu Visite 7 (Woche 52): - Änderungen im Körperhöhen-SDS von Baseline (Woche 0) bis zu Visite 7 (Woche 52) - Änderungen der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS von Baseline (Woche 0) bis zu Visite 7 (Woche 52) <u>Sekundäre unterstützende Sicherheitsendpunkte</u> Änderungen in folgenden Parametern vom Screening (Visite 1) jeweils bis zur Visite 7 (Woche 52), 11 (Woche 104), 15 (Woche 156) und 19 (Woche 208): - Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (mmol/L) - Homeostatic Model Assessment (HOMA, %) - Glykiertes Hämoglobin (HbA1c, %-Punkte) <u>Sekundäre unterstützende Pharmakodynamik-Endpunkte</u> Änderungen in folgenden Parametern von Baseline (Woche 0) jeweils bis zur Visite 7 (Woche 52), 11 (Woche 104), 15 (Woche 156) und 19 (Woche 208): - IGF-I SDS - IGFBP-3 SDS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Des Weiteren wurden in der Studie REAL 4 mehrere explorative Endpunkte definiert, welche die Erhebung von diversen patientenberichteten (PRO)-Fragebögen umfassen: • Treatment Burden Measure-Child GHD-Observer (TB-CGHD-O) (zu Visiten 5 und 7) • Treatment Burden Measure-Child GHD-Parent (TB-CGHD-P) (zu Visiten 5 und 7) • Growth Hormone Device Assessment Tool (G-DAT) (zur Visite 5) • Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer (TRIM-CGHD-O) (als Änderung von Baseline bis zu den Visiten 5 und 7 im Gesamtscore und den Domänenscores) • Für Patienten, die von Norditropin® zu Somapacitan wechseln: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire (PPQ) (zu Woche 56) Erhebungszeitpunkte Die folgenden Visiten bzw. Erhebungszeitpunkte waren im Protokoll definiert: Hauptphase (Woche 0 bis 52) • Informationsvisite für die Einwilligung zur Studienteilnahme: Visite 0 (mind. 1 Tag vor Visite 1); • Screening: Visite 1 (-3 bis -1 Wochen); • Randomisierung (und genetische Testung): Visite 2 (Woche 0); • Behandlungsvisiten: Visite 3 (Woche 4 + 1 Tag), Visite 4 (Woche 13), Visite 5 (Woche 26+1 Tag); Visite 6 (Woche 39), Visite 7 (Woche 52+5 Tage); Sicherheitsextensionsphase (Woche 52 bis 208) • Behandlungsvisiten: Visite 8 (Woche 65), Visite 9 (Woche 78+1 Tag), Visite 10 (Woche 91), Visite 11 (Woche 104+1 Tag), Visite 12 (Woche 117), Visite 13 (Woche 130+1 Tag), Visite 14 (Woche 143), Visite 15 (Woche 156+1 Tag), Visite 16 (Woche 169); Visite 17 (Woche 182 + 1 Tag), Visite 18 (Woche 195); Nur für Patienten, die die Studienteilnahme zu Visite 20 (208 Wochen) beenden: • Visite zum Behandlungsende: Visite 19 (Woche 208) bzw. Visite bei Therapieabbruch: Visite 19A;. • Telefonische Nachbeobachtung: Visite 20 (Woche 208 + 30 Tage) Extension für Patienten, die die Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit auf Rezept in ihrem Land oder spätestens September 2025 fortführen: • Behandlungsvisiten: Visite 21 (Woche 221), Visite 22 (Woche 234 + 1 Tag), Visite 23 (Woche 247), Visite 24 (Woche 260), Visite 25 (Woche 273), Visite 26 (Woche 286 + 1Tag), Visite 27 (Woche 299), Visite 28 (Woche 312); • Visite zum Absetzen der Behandlung: Visite 29 (variabel) • Telefonische Nachbeobachtung: Visite 30 (Letzte Behandlung in der Studie + 30 Tage)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit der Protokollversion 7.0 (22.02.2021) wurden die Zeiträume für sekundäre unterstützende Wirksamkeitsendpunkte angepasst. Folgende Zeitfenster wurden entfernt, da diese für die Bewertung der Wirksamkeit im Rahmen der einarmigen Extensionsphase nicht relevant waren: - vom Screening (Visite 1) bis zur Visite 11 (Woche 104), - vom Screening (Visite 1) bis zur Visite 15 (Woche 156), - vom Screening (Visite 1) bis zur Visite 19 (Woche 208). Außerdem wurden zusätzliche Tests hinzugefügt, um auf Überlegenheit von Somapacitan gegenüber Norditropin® zu testen, falls die Nichtunterlegenheit für den primären Endpunkt bestätigt würde. Mit der Protokollversion 9.0 (19.12.2022) wurde die Bewertung der Körperzusammensetzung entfernt, da bereits ausreichend Daten für eine Auswertung dieses explorativen Parameters gesammelt werden konnten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahlen basiert auf dem primären Estimand (siehe Item 6a) Auf Grundlage der Ergebnisse der Phase 2-Studie REAL 3 (NN8640-4172) wird erwartet, dass der Anteil der Patienten ohne Daten zur Landmark-Visite (Erhebung zu Woche 52) oder der Therapieabbrecher vor der Landmark-Visite bei 10 % liegt und die Gründe für einen Abbruch in beiden Studienarmen (5 % Therapieabbrecher mit Daten zur Landmark-Visite und 5 % Studienabbrecher bzw. Lost-to-Follow-Up-Patienten ohne Daten zur Landmark-Visite) ähnlich sind. Es wird erwartet, dass Patienten, die die randomisierte Behandlung abbrechen, eine unterstützende Therapie aufnehmen, sofern keine medizinischen Gründe dagegensprechen. Unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten ohne Landmark-Visite und Therapieabbrecher mit Daten zur Landmark-Visite in beiden Gruppen gleich ist, ergibt sich die folgende Stichprobenzahlberechnung: <u>Primärer Estimand (FDA und PMDA)</u> Die Stichprobengröße wurde unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsschwelle von -1.8 cm/Jahr und eines ein-seitigen t-Tests für zwei Gruppen zum Signifikanzniveau von 2.5 % für ein Randomisierungsverhältnis von 2:1 zwischen Somapacitan und Norditropin® bestimmt. Da Ergebnisse aus Studien, die eine unterstützende Therapie erlauben oder die in die Analyse aufgenommene Landmark-Daten für Therapieabbrecher enthalten, begrenzt sind, wurde eine konservative Standardabweichung von 3,5 cm/Jahr für die Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 angenommen. Zudem wurde die Annahme getroffen, dass ein wahrer Unterschied in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit von 0 cm/Jahr zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht und kein wahrer Unterschied in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen Therapieabbrechern mit Daten zur Landmark-Visite und Patienten, die bei der Landmark-Visite auf randomisierter Behandlung sind, besteht. Mit dieser Standardabweichung und einer Power von 90 % für die Primäranalyse wurde eine Stichprobengröße von 192 Patienten berechnet. <u>Primärer Estimand (EMA)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Fallzahl wurde unter denselben Annahmen bestimmt, wie für den primären Estimand (FDA und PMDA). Die statistische Power für eine Patientenzahl von insgesamt 192 Patienten lag bei 88 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurde eine <i>a priori</i> definierte Interim-Analyse auf Basis der Datenschnitte vom 03.12.2021 (Vollständige Datenbasis bis auf einige Daten zu anti-Somapacitan-Antikörpern, Pharmakokinetik und vier Untersuchungen des Knochenalters) und 17. Dezember 2021 (Addition der restlichen Daten zu anti-Somapacitan Antikörpern, Pharmakokinetik und Knochenalter-Untersuchungen) durchgeführt, nachdem alle Patienten die Hauptphase der Studie (Woche 52) abgeschlossen hatten. Studienabbruchkriterien Folgende Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden im Studienprotokoll festgelegt: • Ein Patient kann, auf eigenen Wunsch oder den der Eltern/ des gesetzlichen Vormundes, jederzeit seine Einwilligung zur Studienteilnahme zurückziehen. • Wenn ein Patient seine Einwilligung vor Visite 19 zurückzieht, muss der Prüfarzt den Patienten fragen, ob dieser zum nächstmöglichen Zeitpunkt bereit ist, eine Untersuchung gemäß Visite 19A und der Nachbeobachtungsvisite durchführen zu lassen. • Wenn ein Patient seine Einwilligung nach Visite 19 zurückzieht, muss der Prüfarzt den Patienten fragen, ob dieser zum nächstmöglichen Zeitpunkt bereit ist, eine Untersuchung gemäß Visite 29 und der Nachbeobachtungsvisite durchführen zu lassen. • Die finale Bilanzierung der Studienmedikation muss auch dann durchgeführt werden, wenn der Patient nicht in der Lage ist, zum Studienzentrum zu erscheinen. Im IWRS muss eine Therapieabbruchsituation generiert werden. • Wenn ein Patient die Studie abbricht, kann dieser die Vernichtung entnommener und nicht getesteter Proben verlangen. Der Prüfer muss dies in den medizinischen Unterlagen festhalten. • Wenn ein Patient seine Einwilligung zurückzieht, kann der Studiensponsor alle vor dem Widerruf der Einwilligungserklärung gesammelten Daten behalten und weiterhin nutzen. • Obwohl der Patient nicht verpflichtet ist die Gründe für das Zurückziehen der Einwilligungserklärung offenzulegen, muss der Prüfarzt sich in einem vertretbaren Ausmaß darum bemühen, die Gründe festzustellen, wobei auf die Rechte des Patienten vollständig Rücksicht genommen werden muss. Wenn die Gründe eingeholt werden können, muss der Hauptgrund für den Studienabbruch im eCRF festgehalten werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines web-basierten Randomisierungssystems (<i>interactive web response system, IWRS</i>).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert um entweder Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (2 von 3 Patienten) oder Norditropin® 0,034 mg/kg/Tag (1 von 3 Patienten) zu erhalten. Die Randomisierung wurden stratifiziert nach: • Region (Japan versus Rest der Welt) • Altersgruppe (< 6 versus ≥ 6 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung) • Geschlecht (Jungen und Mädchen) • Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7.0 versus ≥ 7.0 ng/ml)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder	a) Patienten waren gegenüber der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan bzw. Norditropin) nicht verblindet; b) Die Behandlung erfolgte durch die Patienten selbst. Patienten waren gegenüber der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan bzw. Norditropin) nicht verblindet; c) Mitarbeiter von Novo Nordisk (Studiensponsor), die an der Interpretation der Daten beteiligt waren, waren bis zum Datenbankschluss für den primären Endpunkt (Visite 7) verblindet; Die Erheber der Körperhöhe waren gegenüber der dem Patienten zugewiesenen Behandlung verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant aufgrund des offenen Studiendesigns;
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets und Beobachtungsperioden Es wurden drei Analysesets definiert: <i>Full Analysis Set (FAS)</i> Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten. Patienten werden „wie randomisiert“ analysiert. <i>Safety Analysis Set (SAS)</i> Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden „wie behandelt“ analysiert. <i>Per Protocol Set (PP)</i> Das PP ist definiert als Patienten aus FAS, die keine Ein-/Ausschlusskriterien verletzt haben und ihre randomisierte Behandlung für mindestens 47 Wochen (für Patienten, die Somapacitan erhalten) oder 329 Tage (für Patienten, die Norditropin® erhalten) während der Hauptphase (entsprechend 90 % der geplanten Exposition gegenüber der Studienmedikation) eingenommen haben. Die Patienten werden "wie behandelt" analysiert. Außerdem wurden in der Studie REAL 4 drei Beobachtungsperioden definiert: • Der <i>on treatment</i>-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52) oder 14 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, je nachdem was zuerst eintrat. • Der <i>in-trial without use of ancillary therapy</i>-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52) oder mit der ersten Gabe einer <i>ancillary therapy</i>, je nachdem was zuerst eintrat. Als <i>ancillary therapy</i> war jegliche Wachstumshormon-Therapie (außer der Studienmedikation) und IGF-1-Therapie definiert, die der Patienten erhielt. • Der <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum begann mit der ersten Gabe der Studienmedikation und endete mit dem letzten Kontakt in der Studie oder mit Visite 7 (Woche 52), je nachdem was zuerst eintrat. Primärer Endpunkt Die Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) während der ersten 52 Wochen Behandlung wurde aus den Messungen der Körperhöhe zu Baseline und der Visite zu Woche 52 abgeleitet und wie folgt berechnet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) = (Körperhöhe bei der 52 Wochen-Visite – Körperhöhe zu Baseline) / (Zeit von Baseline bis zur 52 Wochen-Visite in Jahren). Die Berechnung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei den Zwischenvisiten zu Woche 13, 26 und 39 erfolgt analog: - Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) = (Körperhöhe zu Woche j – Körperhöhe zu Baseline)/(Zeit von Baseline bis Woche j in Jahren) mit j = 13, 26, 39. <u>Primärer Estimand (FDA und PMDA)</u> <i>Primäre Analyse</i> Die primäre Analyse des primären Endpunkts basiert auf FAS. Bei Patienten ohne Daten zur Landmark-Visite werden fehlende Werte mittels multipler Imputation (MI), basierend auf den verfügbaren Daten zur Landmark-Visite für andere Patienten aus derselben Behandlungsgruppe, ersetzt. Wenn die Anzahl der Therapieabbrecher mit Daten zur Landmark-Visite pro Arm weniger als 20 für mindestens einen der Behandlungsarme beträgt, wird die MI in einem Modell durchgeführt, das alle Daten der Landmark-Visite aus demselben Behandlungsarm verwendet, jedoch mit unterschiedlichen Mittelwertparametern für die beiden Untergruppen je nach Status (auf randomisierter Behandlung bei Landmark-Visite; kombinierte Gruppe aus Studienabbrechern und Therapieabbrechern mit Daten zur Landmark-Visite), aber mit derselben Varianz. Diese Analyse wird wie folgt implementiert: - Fehlende Werte zu Woche 52 werden, für jede Behandlungsgruppe separat, durch die Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode imputiert. Es werden 100 Kopien des Datensets generiert (ggf. mehr bei keiner robusten Schätzung). - Für jeden der vollständigen Datensätze wird die Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 mit einem ANCOVA-Modell analysiert, welches die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration, den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren und die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate einschließt. - Die Schätzer und Standardabweichungen für die 100 Datensätze werden zu einem Schätzwert und zugehöriger Standardabweichung unter Verwendung der Formel von Rubin gepoolt. Von diesen gepoolten Schätzwerten werden das Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied und der zugehörige p-Wert berechnet. - Nicht-Unterlegenheit von Somapacitan gilt als bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls über -1,8 cm/Jahr liegt oder äquivalent, wenn der p-Wert des einseitigen Tests der Nullhypothese $H_0: D \leq -1,8 \text{ cm/Jahr}$ vs Alternativhypothese $H_A: D > -1,8 \text{ cm/Jahr}$ geringer ist als 2,5 %, wobei D den durchschnittlichen Behandlungsunterschied (Somapacitan – Norditropin[®]) darstellt. - Wenn Nichtunterlegenheit bestätigt ist, wird das Vorliegen einer Überlegenheit angenommen, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls über 0 cm/Jahr liegt. Wenn die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Überlegenheit bestätigt wird, wird auch der p-Wert aus dem zweiseitigen Überlegenheitstest berichtet. Wenn sich herausstellt, dass die Anzahl der Therapieabbrecher mit Daten zur Landmark-Visite in jedem Behandlungsarm ≥ 20 ist, ist es möglich, den Mittelwert mit mehr Parametern zu modellieren, indem der Baselinewert der Körperhöhe und die Zeit bis zur letzten Dosis als Kovariaten verwendet werden, und dann multiple Imputationen innerhalb jedes Behandlungsarms für die Statusuntergruppe durchzuführen, die aus Studienabbrechern und Therapieabbrechern mit Daten zur Landmark-Visite besteht. Der Rest des Analyseverfahrens ist identisch mit dem oben beschriebenen Verfahren. <i>Sensitivitätsanalyse</i> Eine Tipping-Point-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse für die primäre Analyse des primären Endpunkts für den primären Estimand durchgeführt, wobei imputierte Werte der Landmark-Visite durch eine Variable $c > 0$ im Somapacitan-Arm benachteiligt werden. Die Analyse wird verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der gewählten Imputationsmethode, zu untersuchen. Dabei wird die Variable c erhöht, bis das resultierende 95 %-Konfidenzintervall nicht mehr vollständig über $-1,8$ cm/Jahr liegt. Zusätzlich wird ein Wert $b \geq 0$ zum imputierten Wert der Landmark-Visite bei Norditropin[®]-behandelten Patienten vor der Analyse hinzuaddiert. Dadurch kann die Tipping-Point-Analyse auch Szenarien berücksichtigen, in denen Studienabbrecher aus dem Vergleichsarm höhere Wachstumsgeschwindigkeiten erzielen, als die Werte, die basierend auf den Therapieabbrechern mit Daten zur Landmark-Visite geschätzt werden (zweidimensionale Tipping-Point-Analyse). <u>Primärer Estimand (EMA)</u> <i>Primäre Analyse</i> Die primäre Analyse des primären Endpunkts, die sich mit dem alternativen primären Estimand befasst, basiert ebenfalls auf FAS, jedoch werden Daten, die nach Abbruch der randomisierten Behandlung erhoben wurden, in die Analyse nicht einbezogen. Zur Schätzung des primären Estimand (<i>hypothetical strategy</i>) wird ein <i>mixed model for repeated measurements</i> (MMRM) mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet, durchgeführt auf Daten zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (zu den geplanten Visiten zu Woche 13, 26, 39 und 52) bis zum Abbruch der randomisierten Behandlung für jeden Behandlungsarm, unter Verwendung aller randomisierten Patienten und unter der Annahme eines zufälligen Fehlens der Daten (<i>missing-at-random</i>, MAR) für beide Behandlungsarme. Das MMRM berücksichtigt das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren und die Körperhöhe zu Baseline als Kovariate, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt sind. Aus dieser Analyse wird der Behandlungsunterschied in Woche 52 mit dem entsprechenden 95 %-KI und p-Wert ermittelt.

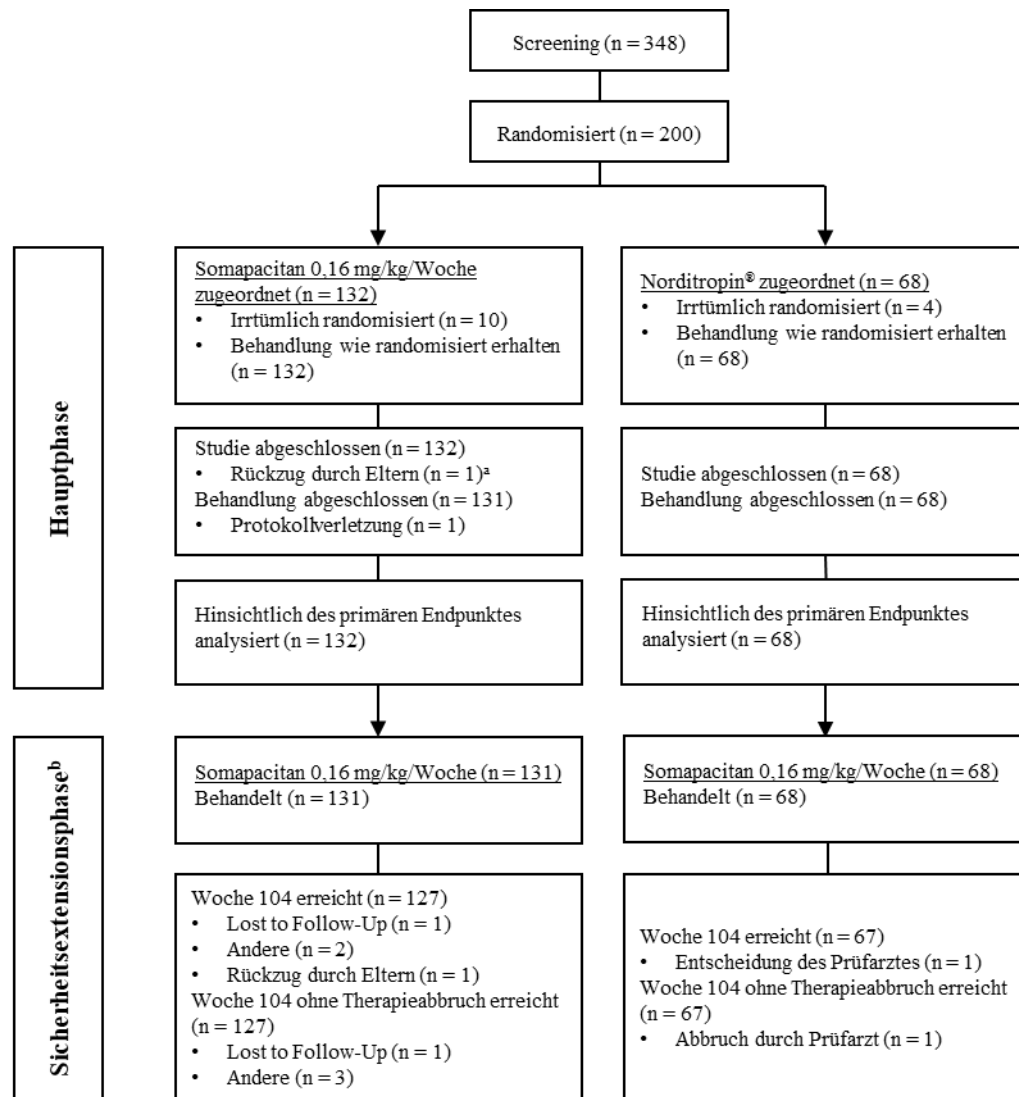
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nicht-Unterlegenheit von Somapacitan gilt als bestätigt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls über -1,8 cm/Jahr liegt oder äquivalent, wenn der p-Wert des einseitigen Tests der Nullhypothese $H_0: D \leq -1,8 \text{ cm/Jahr}$ vs Alternativhypothese $H_A: D > -1,8 \text{ cm/Jahr}$ geringer ist als 2,5 %, wobei D den durchschnittlichen Behandlungsunterschied (Somapacitan – Norditropin®) darstellt. Wenn Nichtunterlegenheit bestätigt ist, wird das Vorliegen einer Überlegenheit angenommen, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls über 0 cm/Jahr liegt. Wenn die Überlegenheit bestätigt wird, wird auch der p-Wert aus dem zweiseitigen Überlegenheitstest berichtet. Sensitivitätsanalyse Eine Tipping-Point-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse für die primäre Analyse des primären Endpunkts für den primären Estimand (<i>hypothetical strategy</i>) durchgeführt. Bei dieser Analyse wird davon ausgegangen, dass die fehlenden Daten hauptsächlich auf Patienten zurückzuführen sind, die aus der Studie ausgeschieden sind oder die randomisierte Behandlung abgebrochen haben. Die Sensitivitätsanalyse soll untersuchen, ob die Ergebnisse der Primäranalyse robust gegenüber Abweichungen von der Annahme der MAR sind. Wenn die Patienten die Behandlung oder die randomisierte Behandlung aufgrund eines wahrgenommenen Mangels an Wirksamkeit abbrechen, könnte dies die wahrscheinlichste Richtung der Abweichung von der MAR sein. Die Sensitivitätsanalyse erfolgt durch Subtraktion einer Größe Δ von der Schätzung des Behandlungseffekts bei einer Abweichung von der MAR-Annahme für drei Szenarien, jeweils in einem der Behandlungsarme bzw. in beiden gleichzeitig. Bei den Berechnungen wird ein von 0 ansteigender Wertebereich verwendet, bis das resultierende 95 %-KI nicht mehr vollständig über -1,8 cm/Jahr für das konservativste der drei Szenarien liegt (die Daten weichen nur im Somapacitan-Arm von MAR ab), und bis zur Annäherung, dass der Standardfehler des Behandlungsunterschieds von der Sensitivitätsanalyse nicht beeinflusst wird. Alle Patienten des FAS (auch Patienten mit fehlenden Werten) sind eingeschlossen und tragen zur Sensitivitätsanalyse bei. Eine Analyse des primären Endpunkts unter Verwendung desselben Analysemodells, das für die primäre Analyse unter dem primären Estimand (<i>hypothetical strategy</i>) verwendet wurde, jedoch auf der Grundlage der PP anstelle von FAS beruht, wird als ergänzende Analyse durchgeführt. Sekundäre Endpunkte <u>sekundäre unterstützende Wirksamkeitsendpunkte</u> Wirkungsendpunkte innerhalb des Zeitraums der Hauptphase (Woche 52) werden basierend auf FAS und der <i>in trial</i>-Beobachtungsperiode ausgewertet. Körperhöhen-SDS wird aus den Standards des CDC und Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wird basierend auf Standards nach Prader abgeleitet. Das Zeitintervall zur Ableitung der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline ist definiert als: Datum der Körperhöhen-Messung vor Studieneinschluss (mindestens 6 Monate und höchstens 18 Monate vor Screening) bis zum Datum der Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Veränderungen im Körperhöhen-SDS und Wachstumsgeschwindigkeits-SDS werden unter Verwendung desselben Analysemodells, das für die primäre Analyse unter dem primären Estimand (<i>treatment policy strategy</i>), mit der Ausnahme, dass jeweils der Körperhöhen-SDS bzw. der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS zu Baseline anstatt der Körperhöhe zu Baseline als Kovariate in das Modell eingehen, berechnet. Der Behandlungsunterschied in Woche 52 wird ermittelt und mit dem entsprechenden 95 %-KI und p-Wert berichtet. Veränderung im Knochenalter wird mit einem ANCOVA-Modell, angewendet auf die Veränderungen im Verhältnis des Knochenalters zum chronologischen Alter zu Woche 52, berechnet. Das Modell berücksichtigt die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration, den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren und das Knochenalter/chronologisches Alter-Verhältnis zum Screening als Kovariate. Der Behandlungsunterschied in Woche 52 wird ermittelt und mit dem entsprechenden 95 %-KI und p-Wert berichtet. Patienten ohne Daten nach der Randomisierung werden nicht in die Analyse eingeschlossen. <u>Sekundäre unterstützende Sicherheitsendpunkte</u> Sicherheitsendpunkte werden unter Verwendung deskriptiver Statistiken auf Basis der SAS-Population sowie des <i>on-treatment</i>- und des <i>in trial</i>-Beobachtungszeitraums analysiert. HOMA wird als Betazellfunktion (HOMA-B) und Insulinresistenz (HOMA-IR) im Steady-State angegeben. Unerwünschte Ereignisse werden mit Hilfe deskriptiver Statistik, auf der Grundlage des <i>on treatment</i>-Beobachtungszeitraums (primäre Auswertung) und <i>in trial</i>-Beobachtungszeitraum (sekundäre Auswertung) innerhalb der Hauptphase (52 Wochen Behandlung) analysiert. Unerwünschte Ereignisse werden nach Behandlung, <i>system organ class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) zusammengefasst. Die deskriptive Statistik umfasst die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse auftraten, die Anzahl der Ereignisse und Ereignisrate. Unerwünschte Ereignisse werden nach Behandlung und Patient, mit Angaben zum Schweregrad, Bezug zu dem Studienmedikation und demographischen Angaben auf der Grundlage des <i>on treatment</i>-Beobachtungszeitraums gelistet. Unerwünschte Ereignisse, die 14 Tage oder mehr nach der letzten Verabreichung des Studienmedikation bzw. vor der ersten Verabreichung auftreten, werden jeweils gesondert berichtet. Ähnliche Tabellen werden auch für unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitsextensionsphase erstellt. <u>Sekundäre unterstützende Pharmakodynamik-Endpunkte</u> Die Pharmakodynamischen-Endpunkte werden auf der Grundlage des <i>on treatment</i>- und des <i>in trial</i>-Beobachtungszeitraums analysiert. Die Veränderung des IGF-1 SDS und des IGFBP-3 SDS wird unter Anwendung eines MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix auf alle relevanten Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert als abhängige Variablen analysiert. Das Modell umfasst die Behandlung, das Geschlecht, die Altersgruppe, die Region, die höchste gemessene GH-Konzentration und den Geschlecht-Altersgruppe-Region-Interaktionsterm als Faktoren und den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Wert als Kovariate, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt sind. Anhand der MMRM wird der Behandlungsunterschied in Woche 52 ermittelt und die entsprechenden 95 %-KI und p-Wert werden für jeden Endpunkt angegeben. Patienten ohne Daten nach der Randomisierung werden nicht in die Analyse eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 200 Patienten randomisiert - Somapacitan: N = 132 - Norditropin®: N = 68 b) Erhielten Behandlung in der Hauptphase - Somapacitan: N = 132 - Norditropin®: N = 68 c) In der Analyse des primären Endpunkts wurde die FAS-Population berücksichtigt: - Somapacitan: N = 132 - Norditropin®: N = 68
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 200 randomisierten Patienten haben alle 200 (100 %) Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen und 199 (99,5 %) die geplante Behandlung abgeschlossen, da ein Verstoß gegen die Ein- und/oder Ausschlusskriterien bestand. Insgesamt 10 Kinder in der Somapacitan-Gruppe und 4 Kinder in der Norditropin®-Gruppe wurden trotz eines Verstoßes gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien randomisiert. In der Somapacitan-Behandlungsgruppe hat einer dieser Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, da eine Hypophysenzyste diagnostiziert wurde, die eine Entscheidung für den Behandlungsabbruch nach sich zog. Bei den übrigen 13 Patienten bestanden nur geringfügige Abweichungen von den definierten Kriterien (z. B. hinsichtlich der Körperhöhe, des BMI oder des Zeitpunkts der Durchführung der GH-Stimulationstests), die keinerlei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsbedenken verursachten. Diese Patienten führten die Behandlung fort.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 20. Mai 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

**Hinweise:**

a: Ein Patient hat die Behandlung in der Hauptphase erfolgreich abgeschlossen, beendete jedoch die Studienteilnahme bei Visite 7 (Woche 52) und wurde in der Sicherheitsextensionsphase nicht mehr untersucht.

b: Sicherheitsextensionsphase ist definiert als der Zeitraum nach Visite 7 (Woche 52) und bis einschließlich Visite 19 (Woche 208).

Abbildung 4-71: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 4

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 3

Studie: REAL 3 (NN8640-4172)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (finale Version 7.0, vom 12.09.2022) inkl. Amendments 1-13	A
Studienbericht für die Hauptphase (26 Wochen) der Studie (finale Version 1.0, vom 13.09.2018)	B
Studienbericht für die Extensions- und Sicherheitsextensionsphase (bis zu 156 Wochen) der Studie (finale Version 2.0, vom 12.05.2021)	C
Studienbericht für die Langzeitsicherheitsextensionsphase (bis zu 208 Wochen) der Studie (finale Version 1.0, vom 02.02.2022)	D
Studiensynopse für den Datenschnitt während der Sicherheitsextensionsphase bis Woche 104 (finale Version 1.0, vom 13.12.2019)	E
EPAR (EMA/268297/2023, vom 25. Mai 2023)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei REAL 3 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase 2 (A, B, C, D, E)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde ein studienspezifisches web-basiertes Randomisierungssystem (engl.: *interactive web response system*, IWRS) verwendet. Folglich ist von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz auszugehen. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde ein studienspezifisches web-basiertes IWRS verwendet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war offen hinsichtlich der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan vs. Norditropin®). Bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 52) waren Patienten der Somapacitan-Gruppe im Rahmen der Dosisfindung gegenüber der zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Da man bei einem investigativen Produkt wie Somapacitan aus der Kenntnis der Dosierung jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Sicherheit der Behandlung ziehen kann, ist nicht davon auszugehen, dass diese Informationslücke zu einer relevanten zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse, die über die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan vs. Norditropin®) hinausgeht, geführt haben kann. (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war offen hinsichtlich der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan vs. Norditropin®). Bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 52) war das Studienpersonal im Rahmen der Dosisfindung gegenüber der den Patienten der Somapacitan-Gruppen zugewiesenen Dosierung von Somapacitan verblindet. Da man bei einem investigativen Produkt wie Somapacitan aus der Kenntnis der Dosierung jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Sicherheit der Behandlung ziehen kann, ist nicht davon auszugehen, dass diese Informationslücke zu einer relevanten zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse, die über die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung (Somapacitan vs. Norditropin®) hinausgeht, geführt haben kann. (A, B, C)

Die Prüfarzte hatten über die gesamte Studiendauer keinen Zugriff auf die Ergebnisse zu Biomarkern (IGF-1 und IGFBP-3), neutralisierenden Antikörpern oder der Pharmakokinetik. Bei einem medizinischen Notfall, wenn die Kenntnis der tatsächlichen Behandlung die Behandlung des pädiatrischen Patienten beeinflusst hätte, konnten die Codes für den einzelnen Patienten gebrochen werden. In diesem Fall hatte der Prüfarzt Zugang zur Information über die zugewiesene Behandlung des Patienten (A, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. (A, B, C, D, E, F)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert. (A, B, C, D, E, F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie REAL 3 ist eine offene, randomisierte und kontrollierte Studie der Phase 2. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein studienspezifisches webbasierten IWRS verwendet, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung geführt haben könnten.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse ausgegangen, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird jedoch insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Körperhöhen-SDS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden (A). Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mittels MMRM, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 3 erfolgte objektiv mithilfe eines Stadiometers und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns auszugehen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM, welches gegenüber fehlenden Werten robust ist, so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist. Da keine weiteren relevanten

Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden (A). Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mittels MMRM, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 3 erfolgte objektiv mithilfe eines Stadiometers und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden.

Damit ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns auszugehen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte mittels eines MMRM, welches gegenüber fehlenden Werten robust ist, so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist. Da keine weiteren relevanten Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: GHD-CIM ObsRO**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Krankheitslast bei pädiatrischen Patienten eingesetzte Fragebogen GHD-CIM ObsRO wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Kinder ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm und Zeitpunkt war $\geq 70\%$. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52, und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und damit robust gegenüber fehlenden Werten ist. Zur Wahrung des ITT-Prinzips bei den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und damit robust gegenüber fehlenden Werten ist. Bei den post hoc durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GHD-CTB ObsRO**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten eingesetzte Fragebogen GHD-CTB ObsRO wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Kinder ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm und Zeitpunkt war $\geq 70\%$. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und damit robust gegenüber fehlenden Werten ist. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Der a priori definierte, ursprüngliche Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss nur die Auswertung eines Gesamtscore (engl.: *total score*) ein. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie REAL 3 wurde *post hoc* ein neuer Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) definiert und ab Woche 52 zusätzlich berichtet, der die Auswertung der drei Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: *overall score*) umfasst und damit einen höheren Informationsgehalt trägt. Der Gesamtscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) sind nicht vergleichbar. Für die vorliegende Bewertung werden für alle Analysezeitpunkte die Ergebnisse beider Algorithmen berichtet. Aufgrund des höheren Informationsgehalts wurde die Hauptanalyse mit dem Algorithmus II berechnet und der Gesamtscore (Algorithmus I) ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Da für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse beider Algorithmen für alle Analysezeitpunkte berichtet werden, ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Therapiebelastung durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GHD-PTB**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von pädiatrischen Patienten durch die Therapie der Kinder eingesetzte Fragebogen GHD-PTB wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten selbst ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm und Zeitpunkt war $\geq 70\%$. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und damit robust gegenüber fehlenden Werten ist. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Der *a priori* definierte, ursprüngliche Auswertungsalgorithmus (Algorithmus I) schloss nur die Auswertung eines Summenscores (engl.: *total score*) ein. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie REAL 3 wurde post hoc ein neuer Auswertungsalgorithmus (Algorithmus II) definiert und ab Woche 52 zusätzlich berichtet, der die Auswertung der beiden Einzeldomänen zusätzlich zum Gesamtscore (engl.: *overall score*) umfasst und damit einen höheren Informationsgehalt trägt. Der Summenscore (Algorithmus I) und der Gesamtscore (Algorithmus II) sind nicht vergleichbar. Da der Endpunkt GHD-PTB ergänzend dargestellt wird, wurde für die vorliegende Bewertung auf die in den Studiendokumenten vorhandenen Auswertungen zurückgegriffen und keine zusätzlichen Auswertungen *post hoc* durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 3 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-PTB-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zu den maßgeblichen Zeitpunkten nach 52 und 156 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen vorhergehenden Erhebungszeitpunkten berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. Für die Auswertung des Fragebogens in der REAL 3-Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen verwendet. Da für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse beider Algorithmen für alle Analysezeitpunkte berichtet werden, ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der eigenen Belastung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten durch die Therapie ihrer Kinder aufgrund der Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GH-PPQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Patientenpräferenz gegenüber einer GH-Therapie nach dem Therapiewechsel eingesetzte Fragebogen GH-PPQ wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

An der Erhebung des Fragebogens GH-PPQ nahmen ausschließlich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern der Kohorte I, die ursprünglich der Norditropin-Behandlung zugewiesen worden waren, teil. Damit kann nicht vorausgesetzt werden, dass das ITT-Prinzip umgesetzt ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die Präferenz der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten für die aktuelle oder die vorhergehende Therapieoption durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Des Weiteren nahmen ausschließlich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern, die ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesen worden waren, an der Erhebung des Fragebogens teil. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – jegliche UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu jeglichen UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber kann einen potenziellen Verzerrungsaspekt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse darstellen. Dies gilt jedoch nicht für schwerwiegende UE, die per Definition eines schweren bzw. lebensbedrohlichen Charakters sind und sich deshalb objektiv erfassen lassen. Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert. Trotz des offenen Studiendesigns kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass sich die Ergebnisse hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Abwesenheit dieses Verzerrungsaspekts in ihrer Grundaussage verändern würden, so dass von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – UE nach Schweregrad**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und hinsichtlich des Schweregrads bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu UE nach Schweregrad als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse, einschließlich der Entscheidung über ein Absetzen der zugewiesenen Studienmedikation in Folge eines unerwünschten Ereignisses, durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Todesfälle aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 3 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Ende der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Da in den bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen der Studie alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Todesfälle lassen sich grundsätzlich objektiv erfassen. Trotz des offenen Studiendesigns kann deshalb eine relevante Verzerrung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse für Todesfälle aufgrund von UE werden als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 4

Studie: REAL 4 (NN8640-4263)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (finale Version 9.0, vom 19.12.2022)	A
Studienbericht für die Hauptphase (52 Wochen) der Studie (finale Version 1.0, vom 18.03.2022) inkl. Appendizes	B
EPAR (EMA/268297/2023, vom 25. Mai 2023)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei REAL 4 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase 3 (A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde ein IWRS verwendet. Folglich ist von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz auszugehen. (A, B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde ein IWRS verwendet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.
(A, B)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign.
Die Prüfarzte hatten über die gesamte Studiendauer keinen Zugriff auf die Ergebnisse zu Biomarkern (IGF-1 und IGFBP-3), neutralisierenden Antikörpern oder der Pharmakokinetik. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie REAL 4 ist eine offene, randomisierte und kontrollierte Studie der Phase 3. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein IWRS verwendet, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung geführt haben könnten.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse ausgegangen, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird jedoch insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Körperhöhen-SDS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden (A). Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Auswertung des Endpunkts fehlende post-Baseline-Werte multipel imputiert werden (A). Im relevanten Studienzeitraum bis Woche 52 wurde die Körperhöhe bei allen randomisierten Patienten vollständig erhoben und alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung des Endpunkts ein (FAS-Population), so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 4 erfolgte objektiv mithilfe eines Stadiometers und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden.

Damit ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns auszugehen. In der Auswertung des Endpunkts wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist. Da keine weiteren relevanten Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden (A). Zudem ist die Messung der Körperhöhe mithilfe eines Stadiometers ein objektives Verfahren, welches eine relevante Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts durch eine zufällige Erkenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesenen Intervention unwahrscheinlich macht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Auswertung des Endpunkts fehlende post-Baseline-Werte multipel imputiert werden (A). Im relevanten Studienzeitraum bis Woche 52 wurde die Körperhöhe bei allen randomisierten Patienten vollständig erhoben und alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung des Endpunkts ein (FAS-Population), so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Körperhöhe in der Studie REAL 4 erfolgte objektiv mithilfe eines Stadiometers und sollte von einer ausgebildeten Person durchgeführt werden, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Patienten verblindet war. Eine Bestätigung dessen sollte dokumentiert werden. Damit ist von keinem erhöhten Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns auszugehen. In der Auswertung des Endpunkts wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, so dass das ITT-Prinzip gewahrt ist. Da keine weiteren relevanten Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: GHD-CIM ObsRO**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Krankheitslast bei pädiatrischen Patienten eingesetzte Fragebogen GHD-CIM ObsRO wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Kinder ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm für den Analysezeitpunkt nach 52 Wochen war für alle Domänen des Fragebogens $\geq 70\%$. Die Auswertung des Endpunkts nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Zur Wahrung des ITT-Prinzips bei den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CIM ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches robust gegenüber fehlenden Werten ist. Bei den *post hoc* durchgeführten Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GHD-CTB ObsRO**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Therapiebelastung bei pädiatrischen Patienten eingesetzte Fragebogen GHD-CTB ObsRO wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Kinder ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt war $\geq 70\%$ für alle Domänen des Fragebogens. Die Auswertung des Endpunkts nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-CTB ObsRO-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigte des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Therapiebelastung durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GHD-PTB**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Belastung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von pädiatrischen Patienten durch die Therapie der Kinder eingesetzte Fragebogen GHD-PTB wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten selbst ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt war $\geq 70\%$ für alle Domänen des Fragebogens. Die Auswertung des Endpunkts nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 4 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der GHD-PTB-Fragebogen wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung des Kindes nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 52 Wochen hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede erfolgte mithilfe eines MMRM, welches Daten aus allen Erhebungszeitpunkten vollständig berücksichtigt, und ist damit robust gegenüber fehlenden Werten. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts oder sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der eigenen Belastung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten durch die Therapie ihrer Kinder aufgrund der Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: G-DAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Bewertung der Einfachheit der Handhabung des Injektionsgeräts eingesetzte Fragebogen G-DAT wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote je Behandlungsarm war $\geq 70\%$ für alle Items des Fragebogens. Die Auswertung des Endpunkts nach 26 Wochen deskriptiv erfolgte und die Ergebnisse des Endpunkts lediglich ergänzend dargestellt werden, wurde auf weitergehende Strategien zur Berücksichtigung fehlender Werte verzichtet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die Bewertung der Einfachheit der Anwendung des Injektionsgeräts durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Des Weiteren wurde auf weitergehende Analysen mit Berücksichtigung fehlender Werte verzichtet, da die Ergebnisse des Endpunkts lediglich ergänzend dargestellt werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: GH-PPQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Studiendesign. Der zur Erfassung der Patientenpräferenz gegenüber einer GH-Therapie nach dem Therapiewechsel eingesetzte Fragebogen GH-PPQ wurde durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt, die gegenüber der zugewiesenen Behandlung ihres Kindes nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

An der Erhebung des Fragebogens GH-PPQ nahmen ausschließlich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern, die ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesen worden waren, teil. Damit kann nicht vorausgesetzt werden, dass das ITT-Prinzip umgesetzt ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Subjektiv berichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die Präferenz der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der betroffenen Patienten für die aktuelle oder die vorhergehende Therapieoption durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Des Weiteren nahmen ausschließlich Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern, die ursprünglich der Norditropin-Behandlung zugewiesen worden waren, an der Erhebung des Fragebogens teil. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – jegliche UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Analysezeitpunkt aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) sowie dem *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Da alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu jeglichen UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Analysezeitpunkt aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) sowie dem *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Da alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber kann einen potenziellen Verzerrungsaspekt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse darstellen. Dies gilt jedoch nicht für schwerwiegende UE, die per Definition eines schweren bzw. lebensbedrohlichen Charakters sind und sich deshalb objektiv erfassen lassen. Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert. Trotz des offenen Studiendesigns kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass sich die Ergebnisse hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Abwesenheit dieses Verzerrungsaspekts in ihrer Grundaussage verändern würden, so dass von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – UE nach Schweregrad**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Analysezeitpunkt aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) sowie dem *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Da alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und hinsichtlich des Schweregrads bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu UE nach Schweregrad als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Analysezeitpunkt aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) sowie dem *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Da alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung, Dokumentation und Bewertung der unerwünschten Ereignisse, einschließlich der Entscheidung über ein Absetzen der zugewiesenen Studienmedikation in Folge eines unerwünschten Ereignisses, durch die Kenntnis der zugewiesenen Intervention verzerrt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Todesfälle aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

REAL 4 ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Analysezeitpunkt aufgetreten sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population) sowie dem *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Da alle randomisierten Patienten durch die SAS-Population umfasst sind, entspricht diese Herangehensweise einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Todesfälle lassen sich grundsätzlich objektiv erfassen. Trotz des offenen Studiendesigns kann deshalb eine relevante Verzerrung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Weitere Verzerrungsaspekte wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse für Todesfälle aufgrund von UE werden als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Ergebnisse für den Summenscore (Algorithmus I) des GHD-CTB ObsRO**Table of contents**

	Page
1: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 26 - in-trial - full analysis set.....	453
2: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 52 - in-trial - full analysis set.....	454
3: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 104 - in-trial - full analysis set.....	455
4: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 156 - in-trial - full analysis set.....	456

AMNOG part B3 GHD**1: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 26 - in-trial - full analysis set**

somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. (SE)	ETD [95%-CI]	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
	base	week 26		base	week 26		base	week 26	base		week 26	base		week 26	p-value	
All subjects (total)																
14	NA	14 (100)	14 (100)	NA	6.85 (8.9)	6.74 (3.3)	14	NA	12 (85.7)	14 (85.7)	NA	14.79 (16.2)	14.64 (3.6)	-7.90 [-17.72;1.93]	-0.60 [-1.39;0.19]	0.1126

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score
somapacitan corresponds to subjects randomised to somapacitan 0.16mg/kg/week only.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using an analysis of variance model with treatment, age group, sex, region and sex by age group interaction as factors.

Scores are calculated using scoring algorithm version 1.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_b3_20230908_er
13SEP2023:14:28:05 - tconr3.sas/tcontbototsw26r3_app.txt

2: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 52 - in-trial - full analysis set

somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)																
14	NA	14 (100)	14 (100)	NA	3.87 (8.1)	4.08 (3.2)	14	NA	12 (85.7)	14 (85.7)	NA	12.33 (13.9)	12.43 (3.4)	-8.36 [-17.72;1.01] 0.0791	-0.73 [-1.53;0.06]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score

somapacitan corresponds to subjects randomised to somapacitan 0.16mg/kg/week only.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, age group, sex, region and sex by age group interaction as factors, all nested within week as a factor.

Scores are calculated using scoring algorithm version 1.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_b3_20230908_er
13SEP2023:14:28:06 - tconr3.sas/tcontbototsw52r3_app.txt

3: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 104 - in-trial - full analysis set

somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
N	base	N (%) week 104	n/M (%)	base	Mean (SD) week 104	Est. (SE)	N	base	N (%) week 104	n/M (%)	base	Mean (SD) week 104	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)																
14	NA	14 (100)	14 (100)	NA	6.31 (6.7)	6.58 (2.9)	14	NA	11 (78.6)	11 (100)	NA	7.58 (8.9)	7.39 (3.3)	-0.81 [-9.58;7.95] 0.8525	-0.16 [-0.95;0.63]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 104: Number of subjects with an observation at visit 11 (week 104), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score

somapacitan corresponds to subjects randomised to somapacitan 0.16mg/kg/week only.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, age group, sex, region and sex by age group interaction as factors, all nested within week as a factor.

Scores are calculated using scoring algorithm version 1.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_b3_20230908_er
13SEP2023:14:28:06 - tconr3.sas/tcontbototsw104r3_app.txt

4: REAL 3 - TB-CGHD-O - total score - statistical analysis (scoring algorithm version 1) - week 156 - in-trial - full analysis set

somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
N	base	N (%) week 156	n/M (%)	base	Mean (SD) week 156	Est. (SE)	N	base	N (%) week 156	n/M (%)	base	Mean (SD) week 156	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)																
14	NA	13 (92.9)	14 (92.9)	NA	5.13 (8.2)	5.34 (3.5)	14	NA	11 (78.6)	11 (100)	NA	17.80 (20.2)	16.97 (3.8)	-11.62 [-22.09; -1.16] 0.0303	-0.82 [-1.66; 0.02]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 156: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 156), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score

somapacitan corresponds to subjects randomised to somapacitan 0.16mg/kg/week only.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, age group, sex, region and sex by age group interaction as factors, all nested within week as a factor.

Scores are calculated using scoring algorithm version 1.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_b3_20230908_er
13SEP2023:14:28:06 - tconr3.sas/tcontbototsw156r3_app.txt

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 – Analyse dichotomer Variablen

Table of contents

	Page
1: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set.....	467
2: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set.....	468
3: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - full analysis set.....	469
4: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - full analysis set.....	470
5: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set	471
6: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set	472
7: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set.....	473
8: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set.....	474
9: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	475
10: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	476
11: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	477
12: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	478
13: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	479
14: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	480
15: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	481
16: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	482
17: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	483
18: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	484
19: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	485

20: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	486
21: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set	487
22: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	488
23: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	489
24: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	490
25: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	491
26: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - forest plot - full analysis set	492
27: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	493
28: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	494
29: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	495
30: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set	496
31: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	497
32: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	498
33: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	499
34: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - forest plot - full analysis set	500
35: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	501

36: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	502
37: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 -in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	503
38: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	504
39: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	505
40: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	506
41: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	507
42: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set.....	508
43: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	509
44: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	510
45: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	511
46: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	512
47: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	513
48: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	514
49: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	515
50: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set.....	516
51: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	517

52: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	518
53: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	519
54: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	520
55: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	521
56: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	522
57: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - Age group : <6 years - in-trial - forest plot - full analysis set	523
58: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - Age group : >=6 years - in-trial - forest plot - full analysis set	524
59: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	525
60: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	526
61: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	527
62: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	528
63: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	529
64: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	530
65: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	531
66: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	532
67: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set	533
68: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	534
69: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set.....	535

70: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	536
71: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	537
72: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	538
73: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	539
74: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	540
75: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	541
76: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set	542
77: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	543
78: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	544
79: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 -in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	545
80: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	546
81: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	547
82: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	548
83: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	549
84: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	550
85: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set.....	551
86: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	552

87: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	553
88: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	554
89: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	555
90: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	556
91: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	557
92: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	558
93: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	559
94: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	560
95: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	561
96: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	562
97: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	563
98: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - Age group : <6 years - in-trial - forest plot - full analysis set	564
99: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - Age group : ≥6 years - in-trial - forest plot - full analysis set	565
100: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	566
101: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	567
102: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	568
103: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	569
104: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - safety analysis set	570
105: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - safety analysis set	571
106: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - severe by week 52 - safety analysis set	572

107: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - safety analysis set	573
108: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse events by week 52 - safety analysis set	574
109: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse event - possible or possibly treatment related by week 52 - safety analysis set	575
110: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to treatment discontinuation by week 52 - safety analysis set	576
111: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to death by week 52 - safety analysis set	577
112: REAL 3 and REAL 4 - Injection site reactions after 52 weeks of treatment - safety analysis set	578
113: REAL 3 and REAL 4 - Medication errors after 52 weeks of treatment - safety analysis set	579
114: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - gastrointestinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	580
115: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	581
116: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - infections and infestations - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	582
117: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - injury, poisoning and procedural complications - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	583
118: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - musculoskeletal and connective tissue disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	584
119: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - nervous system disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	585
120: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - respiratory, thoracic and mediastinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	586
121: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - skin and subcutaneous tissue disorder - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	587
122: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - headache - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	588
123: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	589
124: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pain in extremity - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	590
125: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pyrexia - analysis of 2x2 tables - safety analysis set	591
126: REAL 3 and REAL 4 - adverse events leading to treatment discontinuation by system organ class and preferred term - overview - safety analysis set	591
127: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - forest plot - safety analysis set	592
128: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set	593
129: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set	594
130: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set	595
131: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Age group : ≥6 years - forest plot - safety analysis set	596
132: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : EU** - forest plot - safety analysis set	597

133: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set	598
134: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set	599
135: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - forest plot - safety analysis set	600
136: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set	601
137: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set	602
138: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set	603
139: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Age group : ≥6 years - forest plot - safety analysis set	604
140: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : EU** - forest plot - safety analysis set	605
141: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set	606
142: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set	607
143: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - severe by week 52 - forest plot - safety analysis set	608
144: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - forest plot - safety analysis set	609
145: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set	610
146: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set	611
147: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set	612
148: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Age group : ≥6 years - forest plot - safety analysis set	613
149: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : EU** - forest plot - safety analysis set	614
150: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set	615
151: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set	616
152: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse events by week 52 - forest plot - safety analysis set	617
153: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse event - possible or possibly treatment related by week 52 - forest plot - safety analysis set	618
154: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to treatment discontinuation by week 52 - forest plot - safety analysis set	619
155: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to death by week 52 - forest plot - safety analysis set	620
156: REAL 3 and REAL 4 - Injection site reactions after 52 weeks of treatment - forest plot - safety analysis set	621

157: REAL 3 and REAL 4 - Medication errors after 52 weeks of treatment - forest plot - safety analysis set	622
158: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - gastrointestinal disorders - forest plot - safety analysis set	623
159: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - forest plot - safety analysis set.....	624
160: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - infections and infestations - forest plot - safety analysis set	625
161: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - injury, poisoning and procedural complications - forest plot - safety analysis set.....	626
162: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - nervous system disorders - forest plot - safety analysis set	627
163: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - respiratory, thoracic and mediastinal disorders - forest plot - safety analysis set.....	628
164: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - skin and subcutaneous tissue disorder - forest plot - safety analysis set.....	629
165: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - Musculoskeletal and connective tissue disorders - forest plot - safety analysis set	630
166: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - forest plot - safety analysis set	631
167: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - Pain in extremity - forest plot - safety analysis set	632
168: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - Headache - forest plot - safety analysis set	633
169: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pyrexia - forest plot - safety analysis set...	634
170: REAL 3 and REAL 4 - matrix of interaction terms p-values.....	635

AMNOG part D1 GHD

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

1: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	18 (12.8)	18	77	11 (14.3)	11	0.88 [0.39;1.97]	-1.52 [-11.08;8.04]	0.89 [0.45;1.79]	0.7517	
Age group											0.2197
<6 years	70	11 (15.7)	11	36	4 (11.1)	4	1.49 [0.44;5.07]	4.60 [-8.74;17.95]	1.41 [0.48;4.13]	0.5260	
>=6 years	71	7 (9.9)	7	41	7 (17.1)	7	0.53 [0.17;1.64]	-7.21 [-20.66;6.23]	0.58 [0.22;1.53]	0.2695	
Sex											0.0888
Female	39	8 (20.5)	8	23	2 (8.7)	2	2.71 [0.52;14.05]	11.82 [-5.31;28.94]	2.36 [0.55;10.17]	0.2497	
Male	102	10 (9.8)	10	54	9 (16.7)	9	0.54 [0.21;1.43]	-6.86 [-18.36;4.63]	0.59 [0.25;1.36]	0.2146	
Region											0.0035*
EU**	15	0	0	5	1 (20.0)	1	0.10 [0.00;2.81]	-20.00 [-55.06;15.06]	0.13 [0.01;2.67]	0.1829	
Japan	22	0	0	14	4 (28.6)	4	0.05 [0.00;1.05]	-28.57 [-52.24;-4.91]	0.07 [0.00;1.25]	0.0709	
Rest of the world	104	18 (17.3)	18	58	6 (10.3)	6	1.81 [0.68;4.86]	6.96 [-3.73;17.65]	1.67 [0.70;3.98]	0.2443	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:28 - tbinmeta.sas/tbintrimphysresp26impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

2: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	9 (6.4)	9	77	6 (7.8)	6	0.81 [0.28;2.36]	-1.41 [-8.63;5.81]	0.82 [0.30;2.22]	0.6943	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:29 - tbinmeta.sas/tbintrimphysresp26worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

3: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	20 (14.2)	20	77	14 (18.2)	14	0.74 [0.35;1.57]	-4.00 [-14.36;6.36]	0.78 [0.42;1.46]	0.4355	
Age group											0.9855
<6 years	70	6 (8.6)	6	36	4 (11.1)	4	0.75 [0.20;2.85]	-2.54 [-14.72;9.64]	0.77 [0.23;2.56]	0.6716	
>=6 years	71	14 (19.7)	14	41	10 (24.4)	10	0.76 [0.30;1.91]	-4.67 [-20.75;11.40]	0.81 [0.40;1.65]	0.5598	
Sex											0.8024
Female	39	6 (15.4)	6	23	4 (17.4)	4	0.86 [0.22;3.45]	-2.01 [-21.19;17.18]	0.88 [0.28;2.81]	0.8353	
Male	102	14 (13.7)	14	54	10 (18.5)	10	0.70 [0.29;1.70]	-4.79 [-17.12;7.53]	0.74 [0.35;1.56]	0.4285	
Region											0.5012
EU**	15	1 (6.7)	1	5	0	0	1.14 [0.04;32.36]	6.67 [-5.96;19.29]	1.13 [0.05;23.99]	0.9399	
Japan	22	3 (13.6)	3	14	1 (7.1)	1	2.05 [0.19;21.97]	6.49 [-13.19;26.18]	1.91 [0.22;16.58]	0.5577	
Rest of the world	104	16 (15.4)	16	58	13 (22.4)	13	0.63 [0.28;1.42]	-7.03 [-19.81;5.75]	0.69 [0.36;1.32]	0.2620	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:29 - tbinmeta.sas/tbintrimemoresp26impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

4: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	9 (6.4)	9	77	4 (5.2)	4	1.24 [0.37;4.18]	1.19 [-5.20;7.58]	1.23 [0.39;3.86]	0.7243	
Region											0.5697
EU**	15	0	0	5	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	
Japan	22	1 (4.5)	1	14	1 (7.1)	1	0.62 [0.04;10.78]	-2.60 [-18.65;13.46]	0.64 [0.04;9.37]	0.7419	
Rest of the world	104	8 (7.7)	8	58	3 (5.2)	3	1.53 [0.39;6.00]	2.52 [-5.14;10.18]	1.49 [0.41;5.39]	0.5457	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:29 - tbinmeta.sas/tbintrimemoresp26worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

5: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	34 (24.1)	34	77	24 (31.2)	24	0.70 [0.38;1.30]	-7.06 [-19.58;5.47]	0.77 [0.50;1.20]	0.2558	0.8433
Age group <6 years	70	11 (15.7)	11	36	7 (19.4)	7	0.77 [0.27;2.20]	-3.73 [-19.22;11.76]	0.81 [0.34;1.91]	0.6266	
>=6 years	71	23 (32.4)	23	41	17 (41.5)	17	0.68 [0.31;1.50]	-9.07 [-27.67;9.53]	0.78 [0.48;1.28]	0.3286	
Sex											0.3001
Female	39	13 (33.3)	13	23	7 (30.4)	7	1.14 [0.38;3.47]	2.90 [-21.03;26.83]	1.10 [0.51;2.34]	0.8147	
Male	102	21 (20.6)	21	54	17 (31.5)	17	0.56 [0.27;1.19]	-10.89 [-25.56;3.77]	0.65 [0.38;1.13]	0.1287	
Region											0.1697
EU**	15	3 (20.0)	3	5	0	0	3.08 [0.13;70.33]	20.00 [-0.24;40.24]	2.63 [0.16;43.63]	0.5010	
Japan	22	7 (31.8)	7	14	3 (21.4)	3	1.71 [0.36;8.15]	10.39 [-18.61;39.39]	1.48 [0.46;4.81]	0.5096	
Rest of the world	104	24 (23.1)	24	58	21 (36.2)	21	0.53 [0.26;1.07]	-13.13 [-27.91;1.65]	0.64 [0.39;1.04]	0.0714	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:29 - tbinmeta.sas/tbintrimsocresp26impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

6: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	18 (12.8)	18	77	4 (5.2)	4	2.67 [0.87;8.20]	7.57 [0.16;14.98]	2.46 [0.86;7.00]	0.0924	
Age group											0.9063
<6 years	70	10 (14.3)	10	36	2 (5.6)	2	2.83 [0.59;13.69]	8.73 [-2.37;19.83]	2.57 [0.59;11.12]	0.2061	
>=6 years	71	8 (11.3)	8	41	2 (4.9)	2	2.48 [0.50;12.27]	6.39 [-3.49;16.27]	2.31 [0.51;10.36]	0.2743	
Sex											0.2704
Female	39	4 (10.3)	4	23	0	0	5.96 [0.31;115.88]	10.26 [0.73;19.78]	5.40 [0.30;95.96]	0.2507	
Male	102	14 (13.7)	14	54	4 (7.4)	4	1.99 [0.62;6.37]	6.32 [-3.35;15.98]	1.85 [0.64;5.35]	0.2546	
Region											0.5980
EU**	15	2 (13.3)	2	5	0	0	2.04 [0.08;49.68]	13.33 [-3.87;30.54]	1.88 [0.10;33.66]	0.6696	
Japan	22	4 (18.2)	4	14	2 (14.3)	2	1.33 [0.21;8.46]	3.90 [-20.51;28.30]	1.27 [0.27;6.05]	0.7618	
Rest of the world	104	12 (11.5)	12	58	2 (3.4)	2	3.65 [0.79;16.92]	8.09 [0.36;15.82]	3.35 [0.78;14.44]	0.1054	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:29 - tbinmeta.sas/tbintrimsocresp26worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

7: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	20 (14.2)	20	77	12 (15.6)	12	0.90 [0.41;1.95]	-1.40 [-11.34;8.54]	0.91 [0.47;1.76]	0.7797	0.2850
Age group <6 years	70	9 (12.9)	9	36	3 (8.3)	3	1.62 [0.41;6.41]	4.52 [-7.43;16.48]	1.54 [0.45;5.35]	0.4942	
>=6 years	71	11 (15.5)	11	41	9 (22.0)	9	0.65 [0.24;1.74]	-6.46 [-21.67;8.75]	0.71 [0.32;1.56]	0.3889	
Sex											0.5744
Female	39	8 (20.5)	8	23	4 (17.4)	4	1.23 [0.32;4.63]	3.12 [-16.89;23.14]	1.18 [0.40;3.49]	0.7653	
Male	102	12 (11.8)	12	54	8 (14.8)	8	0.77 [0.29;2.01]	-3.05 [-14.40;8.30]	0.79 [0.35;1.82]	0.5869	
Region											0.4213
EU**	15	2 (13.3)	2	5	0	0	2.04 [0.08;49.68]	13.33 [-3.87;30.54]	1.88 [0.10;33.66]	0.6696	
Japan	22	1 (4.5)	1	14	0	0	2.02 [0.08;53.19]	4.55 [-4.16;13.25]	1.96 [0.09;44.92]	0.6747	
Rest of the world	104	17 (16.3)	17	58	12 (20.7)	12	0.75 [0.33;1.70]	-4.34 [-16.96;8.27]	0.79 [0.41;1.54]	0.4877	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:30 - tbinmeta.sas/tbintrimtotresp26impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

8: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	5 (3.5)	5	77	2 (2.6)	2	1.38 [0.26;7.28]	0.95 [-3.74;5.63]	1.37 [0.27;6.87]	0.7057	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 26

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:30 - tbinmeta.sas/tbintrimtresp26worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

9: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	24 (17.0)	24	77	15 (19.5)	15	0.85 [0.41;1.73]	-2.46 [-13.26;8.35]	0.87 [0.49;1.56]	0.6496	
Age group											0.1803
<6 years	70	12 (17.1)	12	36	10 (27.8)	10	0.54 [0.21;1.40]	-10.63 [-27.72;6.45]	0.62 [0.30;1.29]	0.1991	
>=6 years	71	12 (16.9)	12	41	5 (12.2)	5	1.46 [0.48;4.50]	4.71 [-8.57;17.98]	1.39 [0.53;3.66]	0.5095	
Sex											0.3889
Female	39	7 (17.9)	7	23	3 (13.0)	3	1.46 [0.34;6.30]	4.91 [-13.38;23.19]	1.38 [0.39;4.81]	0.6168	
Male	102	17 (16.7)	17	54	12 (22.2)	12	0.70 [0.31;1.60]	-5.56 [-18.79;7.68]	0.75 [0.39;1.45]	0.3938	
Region											0.0242*
EU**	15	0	0	5	1 (20.0)	1	0.10 [0.00;2.81]	-20.00 [-55.06;15.06]	0.13 [0.01;2.67]	0.1829	
Japan	22	1 (4.5)	1	14	4 (28.6)	4	0.12 [0.01;1.21]	-24.03 [-49.24;1.19]	0.16 [0.02;1.28]	0.0842	
Rest of the world	104	23 (22.1)	23	58	10 (17.2)	10	1.36 [0.60;3.11]	4.87 [-7.70;17.45]	1.28 [0.66;2.50]	0.4660	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:30 - tbinmeta.sas/tbintrimphysresp52impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

10: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	7 (5.0)	7	77	4 (5.2)	4	0.95 [0.27;3.36]	-0.23 [-6.35;5.89]	0.96 [0.29;3.16]	0.9408	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:30 - tbinmeta.sas/tbintrimphysresp52worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

11: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	27 (19.1)	27	77	15 (19.5)	15	0.98 [0.48;1.98]	-0.33 [-11.31;10.64]	0.98 [0.56;1.73]	0.9527	0.8162
Age group <6 years	70	7 (10.0)	7	36	4 (11.1)	4	0.89 [0.24;3.26]	-1.11 [-13.55;11.33]	0.90 [0.28;2.87]	0.8588	
>=6 years	71	20 (28.2)	20	41	11 (26.8)	11	1.07 [0.45;2.53]	1.34 [-15.79;18.47]	1.05 [0.56;1.97]	0.8790	
Sex											0.9169
Female	39	8 (20.5)	8	23	5 (21.7)	5	0.93 [0.26;3.27]	-1.23 [-22.32;19.86]	0.94 [0.35;2.54]	0.9086	
Male	102	19 (18.6)	19	54	10 (18.5)	10	1.01 [0.43;2.35]	0.11 [-12.71;12.93]	1.01 [0.50;2.01]	0.9867	
Region											0.6690
EU**	15	1 (6.7)	1	5	0	0	1.14 [0.04;32.36]	6.67 [-5.96;19.29]	1.13 [0.05;23.99]	0.9399	
Japan	22	3 (13.6)	3	14	1 (7.1)	1	2.05 [0.19;21.97]	6.49 [-13.19;26.18]	1.91 [0.22;16.58]	0.5577	
Rest of the world	104	23 (22.1)	23	58	14 (24.1)	14	0.89 [0.42;1.91]	-2.02 [-15.62;11.58]	0.92 [0.51;1.64]	0.7681	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:31 - tbinmeta.sas/tbintrimemoresp52impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

12: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	3 (2.1)	3	77	4 (5.2)	4	0.40 [0.09;1.82]	-3.07 [-8.57;2.43]	0.41 [0.09;1.78]	0.2343	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:31 - tbinmeta.sas/tbintrimemoresp52worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

13: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	52 (36.9)	52	77	26 (33.8)	26	1.15 [0.64;2.05]	3.11 [-10.12;16.34]	1.09 [0.75;1.60]	0.6493	
Age group											0.9026
<6 years	70	23 (32.9)	23	36	11 (30.6)	11	1.11 [0.47;2.65]	2.30 [-16.34;20.94]	1.08 [0.59;1.95]	0.8111	
>=6 years	71	29 (40.8)	29	41	15 (36.6)	15	1.20 [0.54;2.64]	4.26 [-14.40;22.92]	1.12 [0.68;1.82]	0.6600	
Sex											0.7770
Female	39	19 (48.7)	19	23	11 (47.8)	11	1.04 [0.37;2.91]	0.89 [-24.85;26.64]	1.02 [0.60;1.74]	0.9460	
Male	102	33 (32.4)	33	54	15 (27.8)	15	1.24 [0.60;2.57]	4.58 [-10.43;19.58]	1.16 [0.70;1.95]	0.5606	
Region											0.3255
EU**	15	4 (26.7)	4	5	2 (40.0)	2	0.55 [0.07;4.56]	-13.33 [-61.76;35.09]	0.67 [0.17;2.60]	0.5597	
Japan	22	10 (45.5)	10	14	3 (21.4)	3	3.06 [0.66;14.08]	24.03 [-5.89;53.94]	2.12 [0.70;6.39]	0.1813	
Rest of the world	104	38 (36.5)	38	58	21 (36.2)	21	1.01 [0.52;1.98]	0.33 [-15.12;15.78]	1.01 [0.66;1.54]	0.9665	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:31 - tbinmeta.sas/tbintrimsocresp52impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

14: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	8 (5.7)	8	77	9 (11.7)	9	0.45 [0.17;1.23]	-6.01 [-14.14;2.11]	0.49 [0.20;1.21]	0.1200	0.7715
Sex											
Female	39	2 (5.1)	2	23	3 (13.0)	3	0.36 [0.06;2.34]	-7.92 [-23.32;7.49]	0.39 [0.07;2.18]	0.2856	
Male	102	6 (5.9)	6	54	6 (11.1)	6	0.50 [0.15;1.63]	-5.23 [-14.77;4.32]	0.53 [0.18;1.56]	0.2495	0.3857
Region											
EU**	15	0	0	5	1 (20.0)	1	0.10 [0.00;2.81]	-20.00 [-55.06;15.06]	0.13 [0.01;2.67]	0.1829	
Japan	22	2 (9.1)	2	14	3 (21.4)	3	0.37 [0.05;2.54]	-12.34 [-36.96;12.29]	0.42 [0.08;2.23]	0.3111	
Rest of the world	104	6 (5.8)	6	58	5 (8.6)	5	0.65 [0.19;2.23]	-2.85 [-11.35;5.65]	0.67 [0.21;2.10]	0.4908	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:31 - tbinmeta.sas/tbintrimsocresp52worsmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

15: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	36 (25.5)	36	77	20 (26.0)	20	0.98 [0.52;1.84]	-0.44 [-12.60;11.71]	0.98 [0.61;1.57]	0.9430	0.8906
Age group <6 years	70	16 (22.9)	16	36	8 (22.2)	8	1.04 [0.40;2.72]	0.63 [-16.13;17.40]	1.03 [0.49;2.17]	0.9411	
>=6 years	71	20 (28.2)	20	41	12 (29.3)	12	0.95 [0.41;2.21]	-1.10 [-18.52;16.32]	0.96 [0.53;1.76]	0.9011	
Sex											0.1349
Female	39	16 (41.0)	16	23	6 (26.1)	6	1.97 [0.64;6.09]	14.94 [-8.73;38.61]	1.57 [0.72;3.44]	0.2577	
Male	102	20 (19.6)	20	54	14 (25.9)	14	0.70 [0.32;1.52]	-6.32 [-20.32;7.68]	0.76 [0.42;1.38]	0.3600	
Region											0.3241
EU**	15	1 (6.7)	1	5	1 (20.0)	1	0.29 [0.01;5.66]	-13.33 [-50.60;23.93]	0.33 [0.03;4.40]	0.4040	
Japan	22	7 (31.8)	7	14	2 (14.3)	2	2.80 [0.49;16.04]	17.53 [-9.20;44.27]	2.23 [0.54;9.23]	0.2695	
Rest of the world	104	28 (26.9)	28	58	17 (29.3)	17	0.89 [0.44;1.81]	-2.39 [-16.88;12.10]	0.92 [0.55;1.53]	0.7440	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:31 - tbinmeta.sas/tbintrimtotresp52impmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

16: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	141	5 (3.5)	5	77	2 (2.6)	2	1.38 [0.26;7.28]	0.95 [-3.74;5.63]	1.37 [0.27;6.87]	0.7057	

N: Number of subjects in the analysis set, %: proportion of responders, CI: Confidence interval, Not est.: not estimated, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

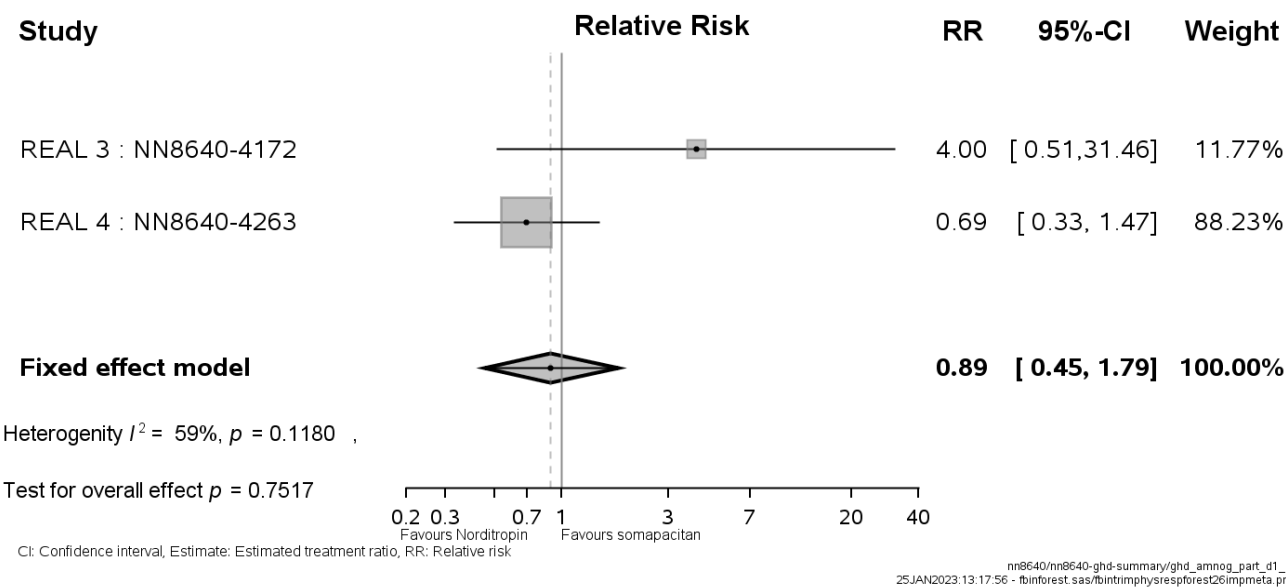
The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:32 - tbinmeta.sas/tbintrimtotresp52worsmeta.txt

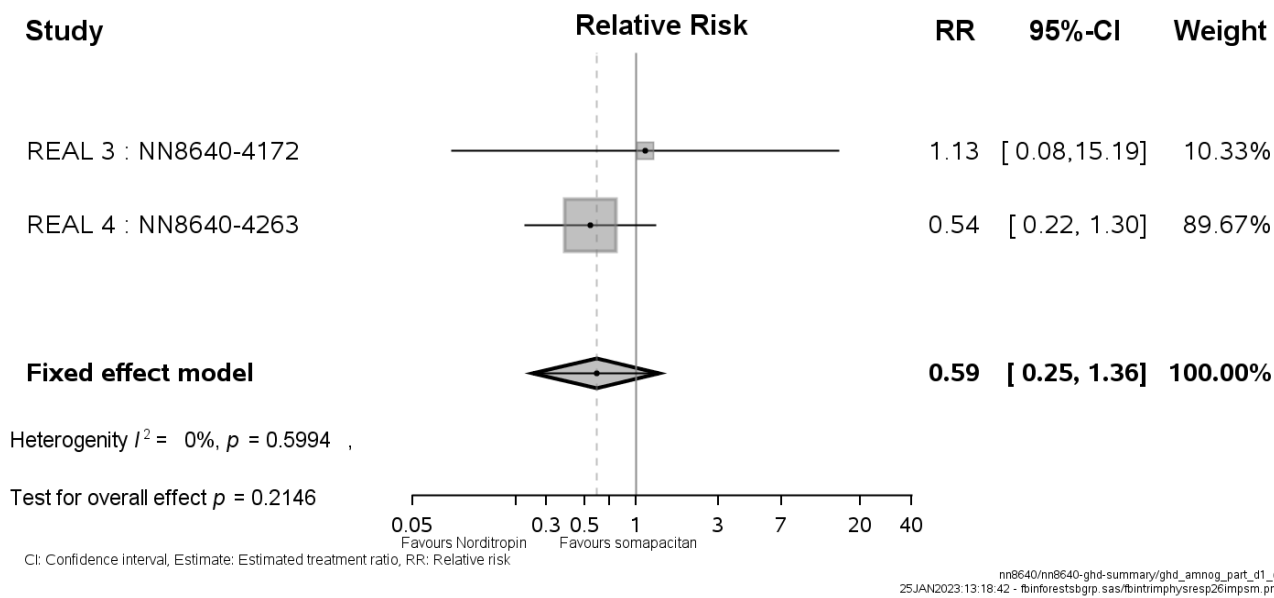
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

17: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



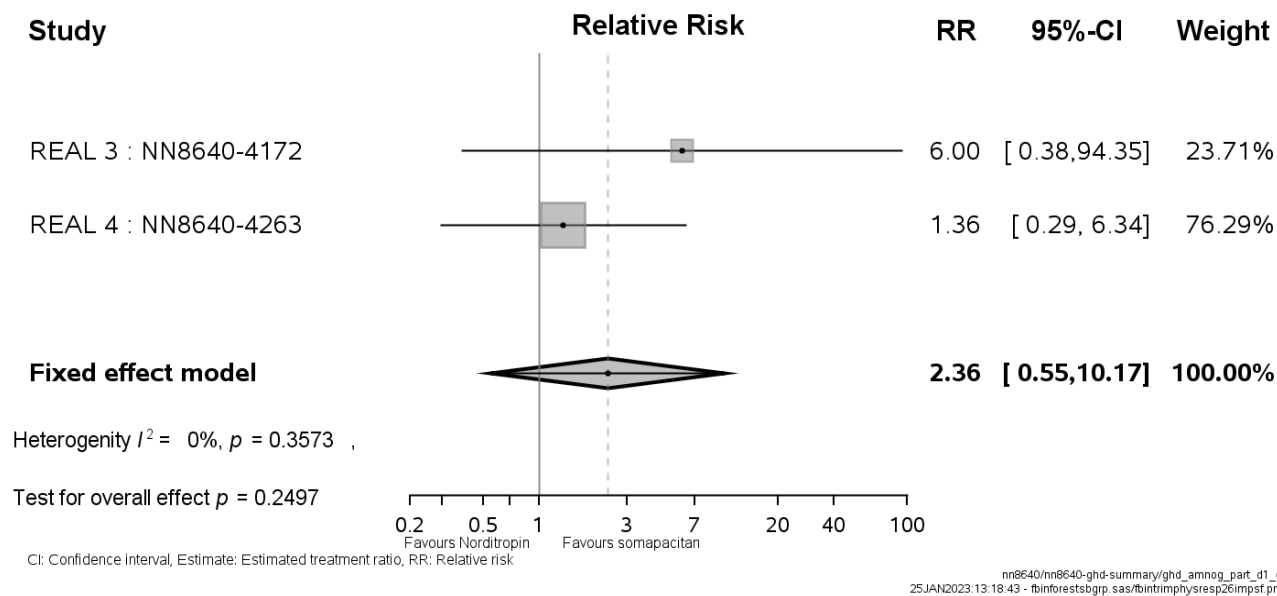
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

18: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



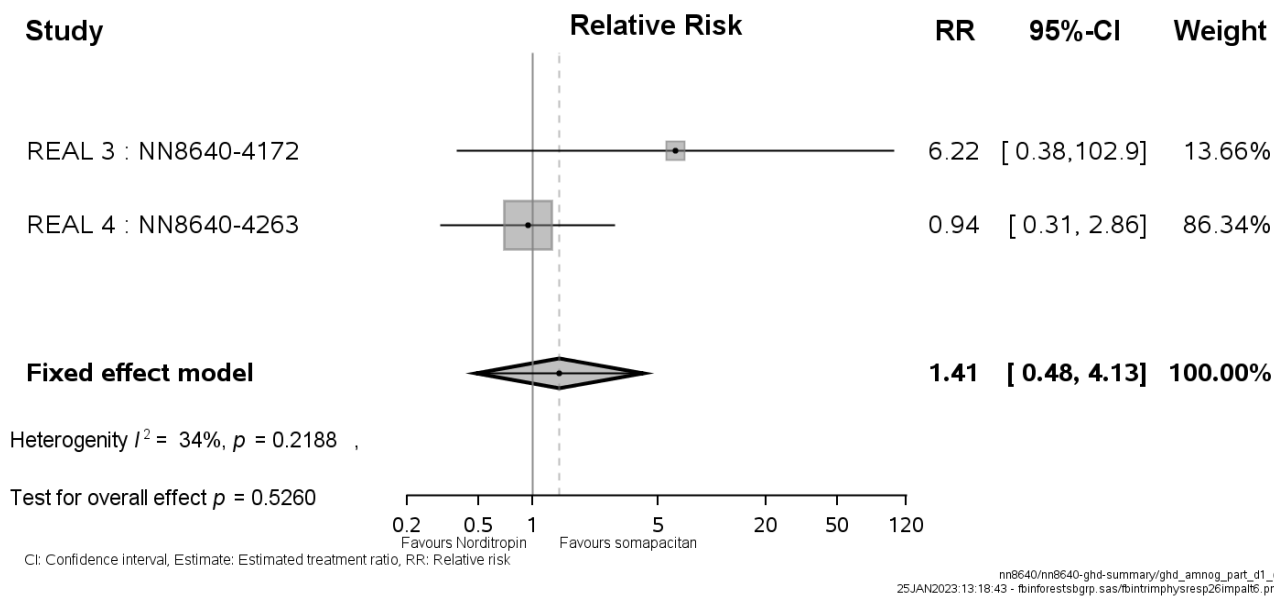
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

19: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



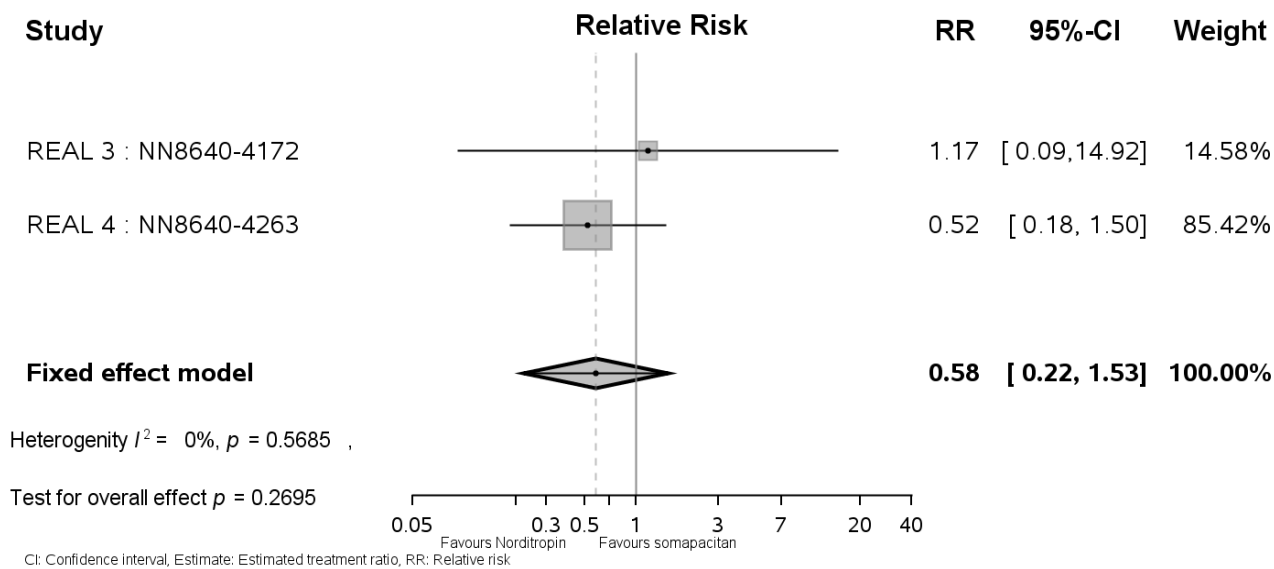
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

20: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

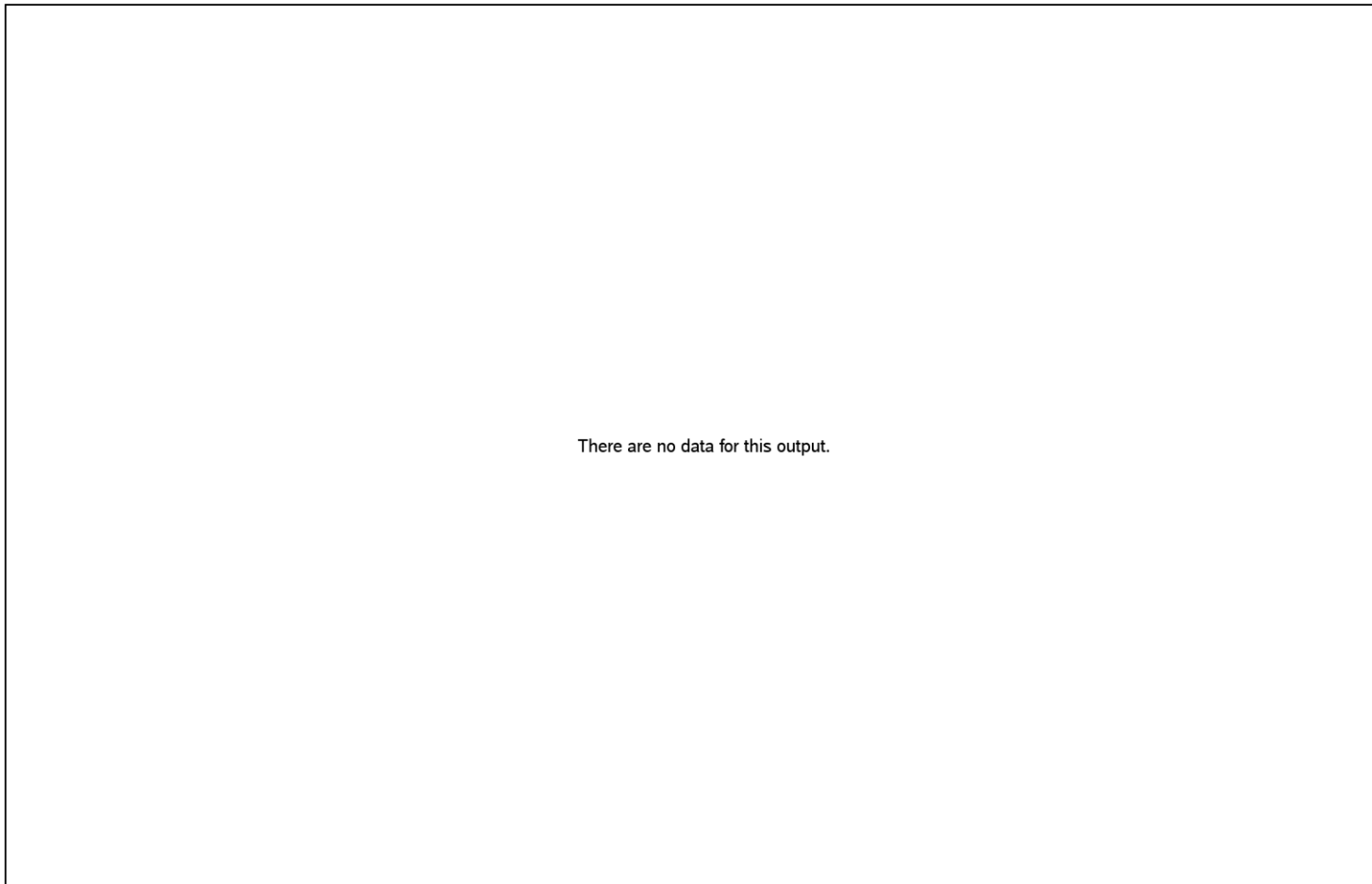
21: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:44 - fbinforesstbgrp.sas/fbintrimphysresp26impag66.png

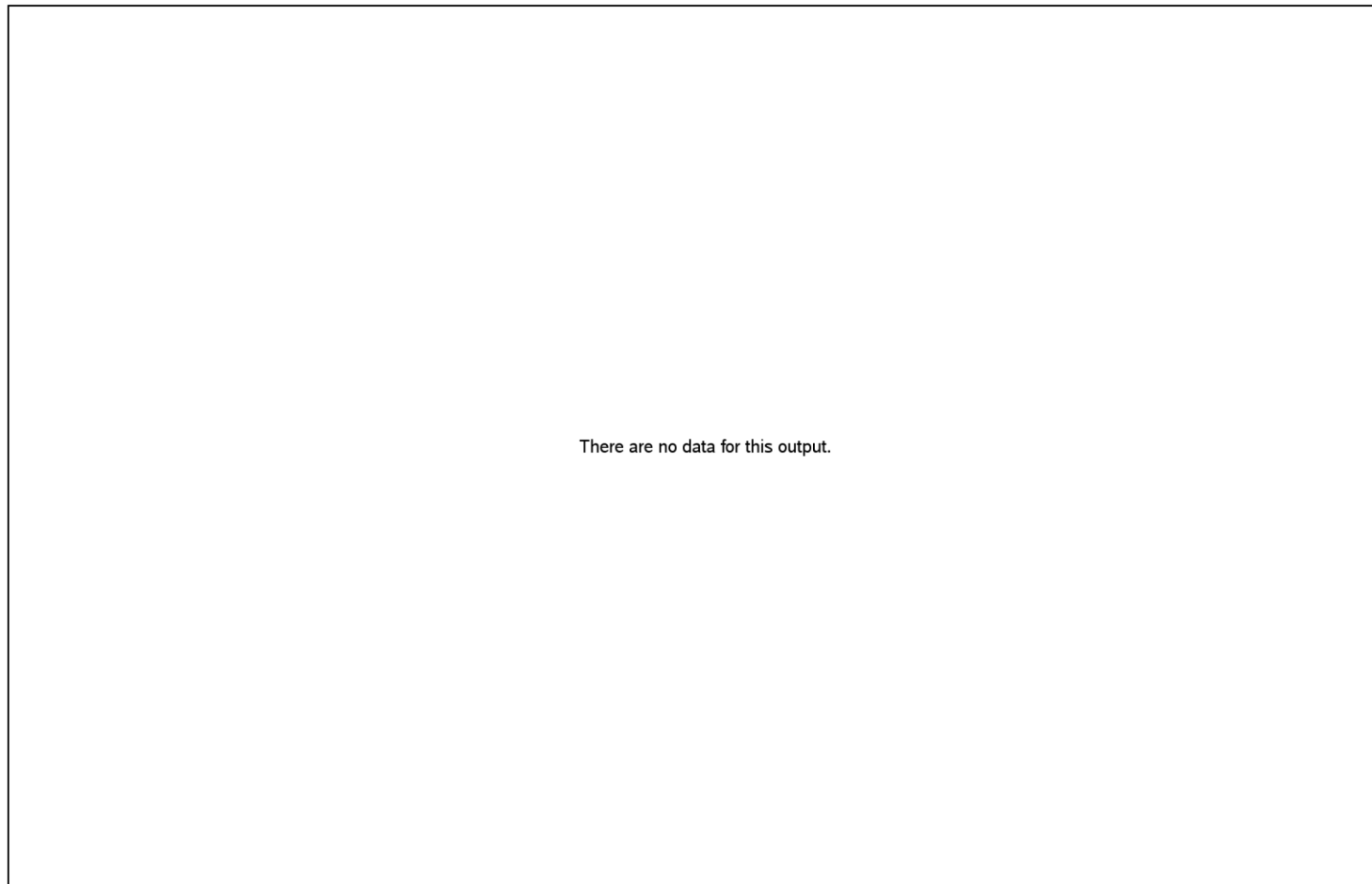
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

22: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:44 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimphysresp26impre.png

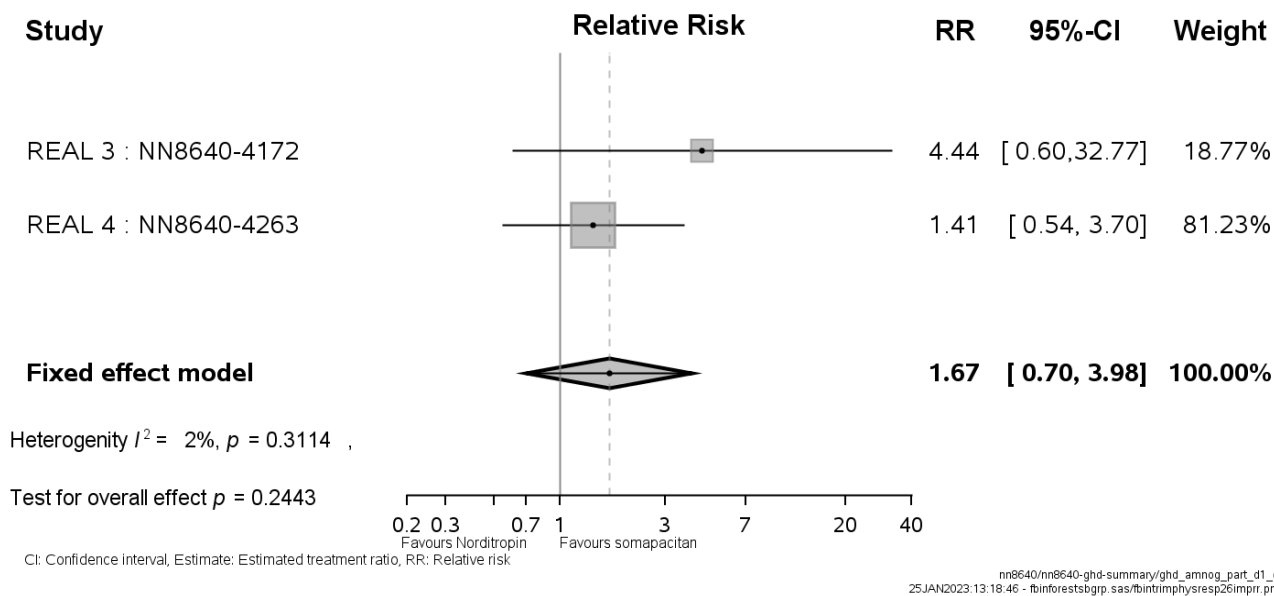
23: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:45 - fbinforestsbgp.sas/fbintrimphysresp26impri.png

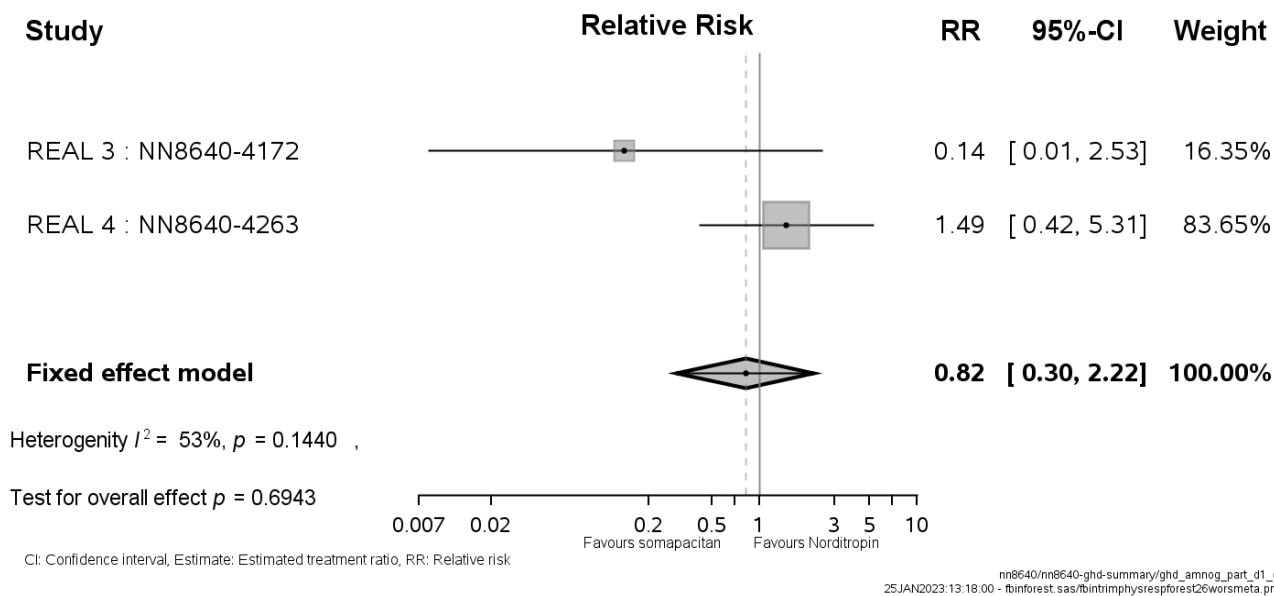
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

24: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



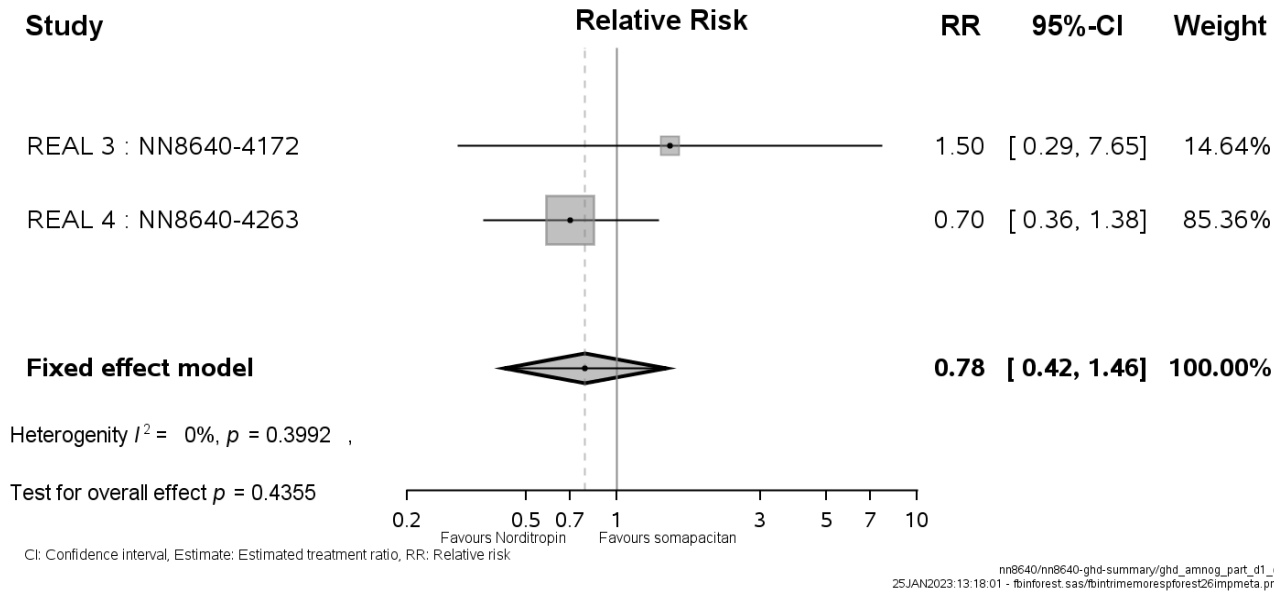
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

25: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



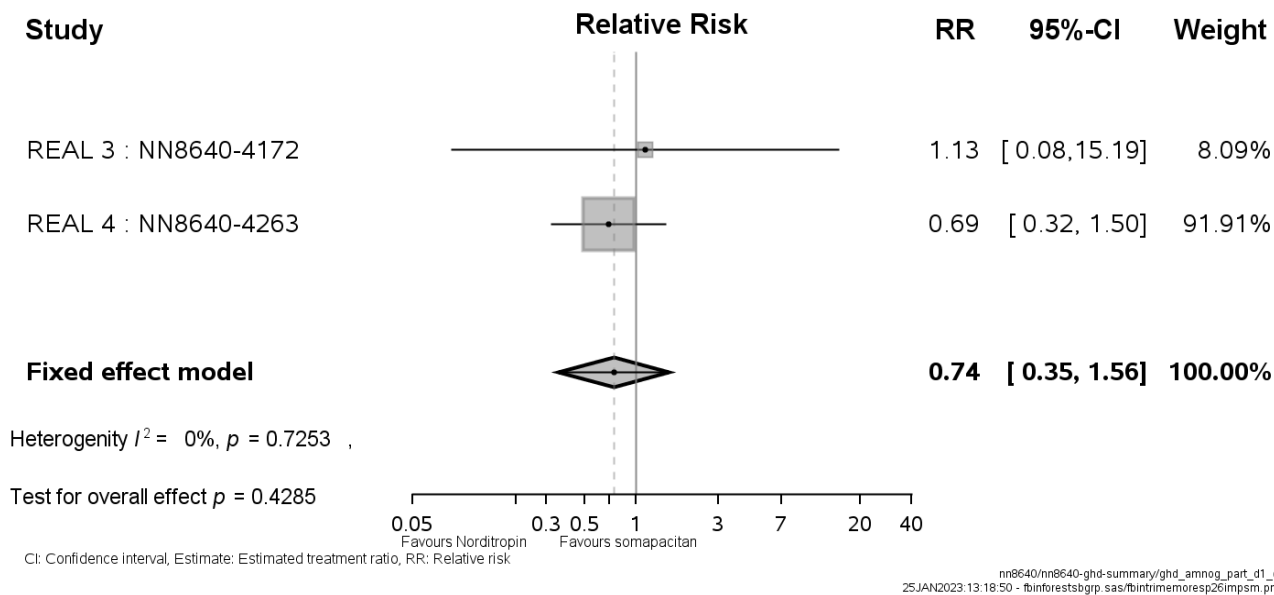
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

26: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



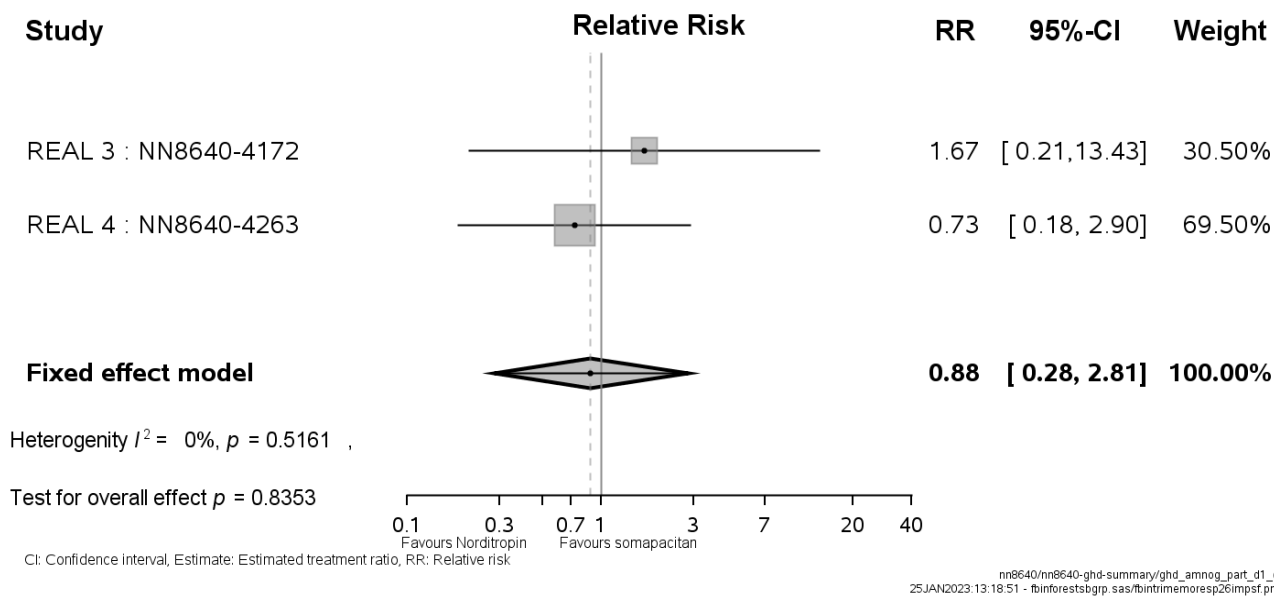
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

27: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



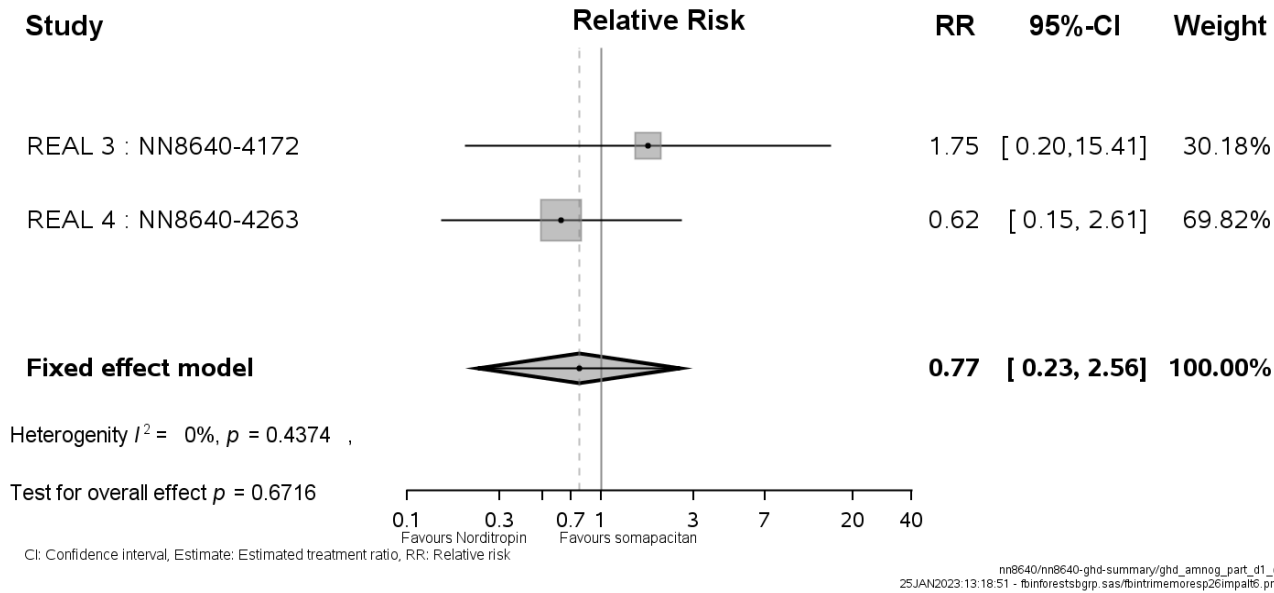
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

28: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



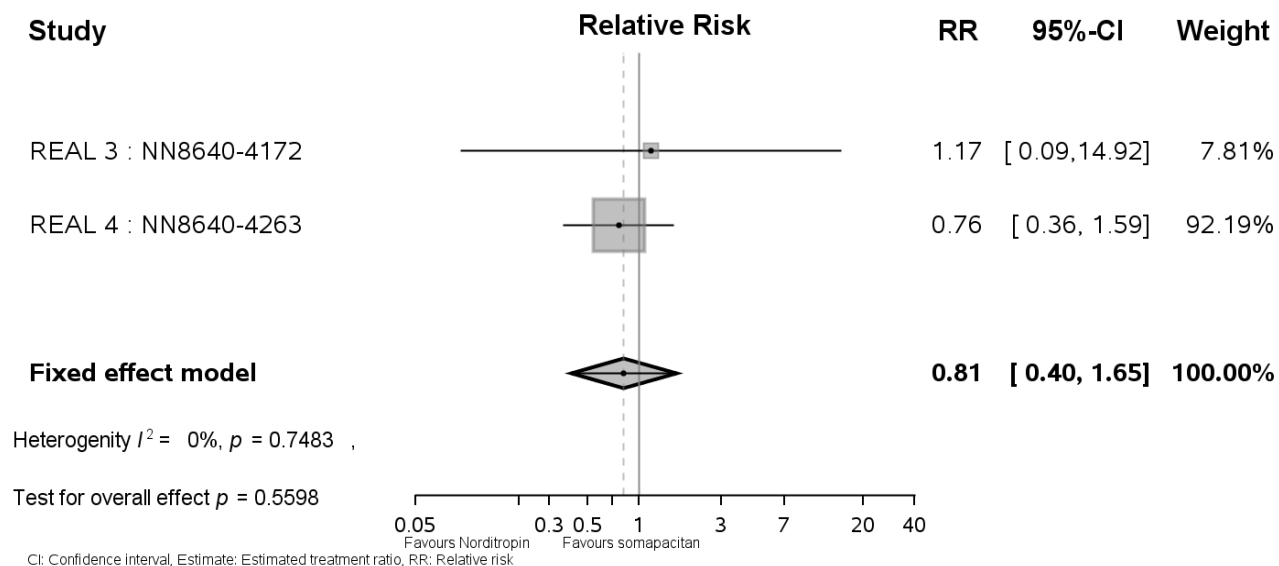
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

29: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

30: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:52 - fbinforesstbgrp.sas/fbintimemoresp26impag66.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

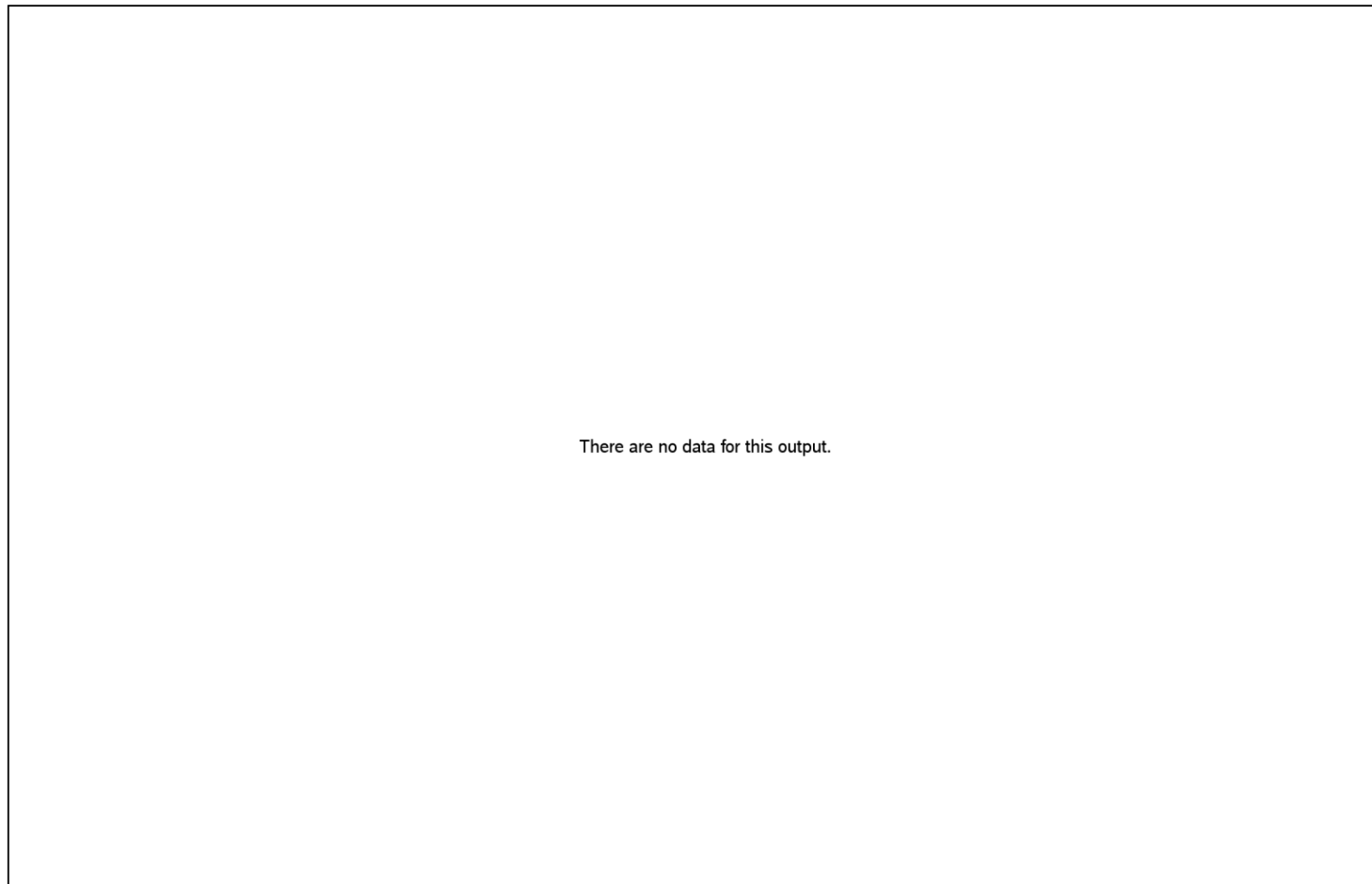
31: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:52 - fbinforesbgrp.sas/fbintrmemoresp26impre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

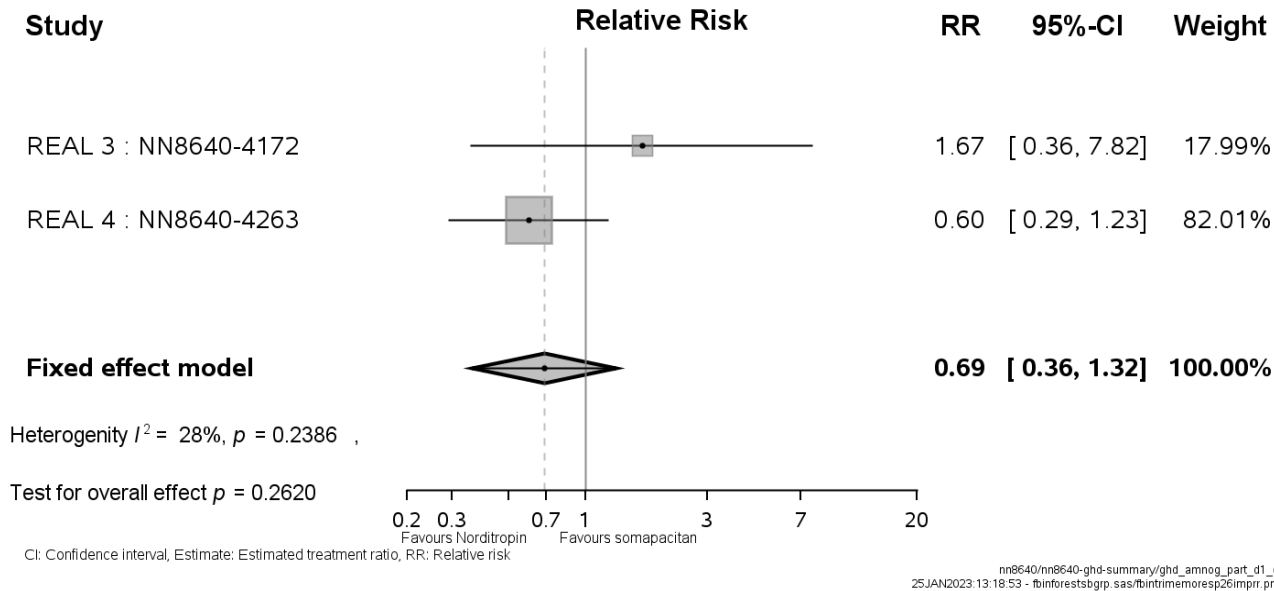
32: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:53 - fbinforestsbgp.sas/fbintrmemoresp26imprj.png

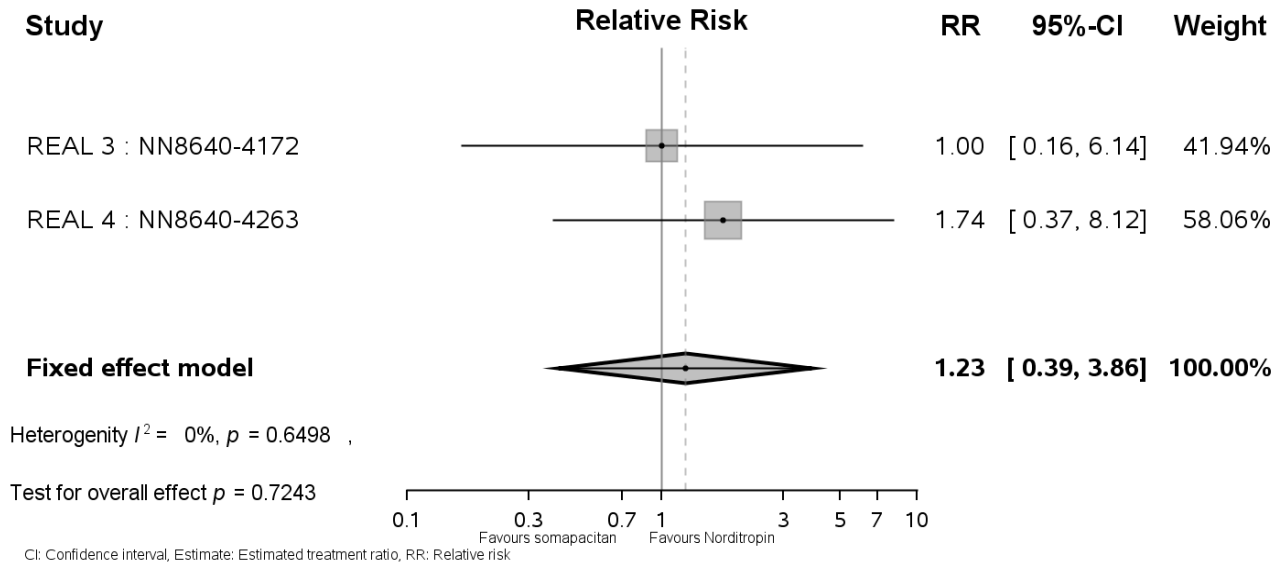
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

33: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

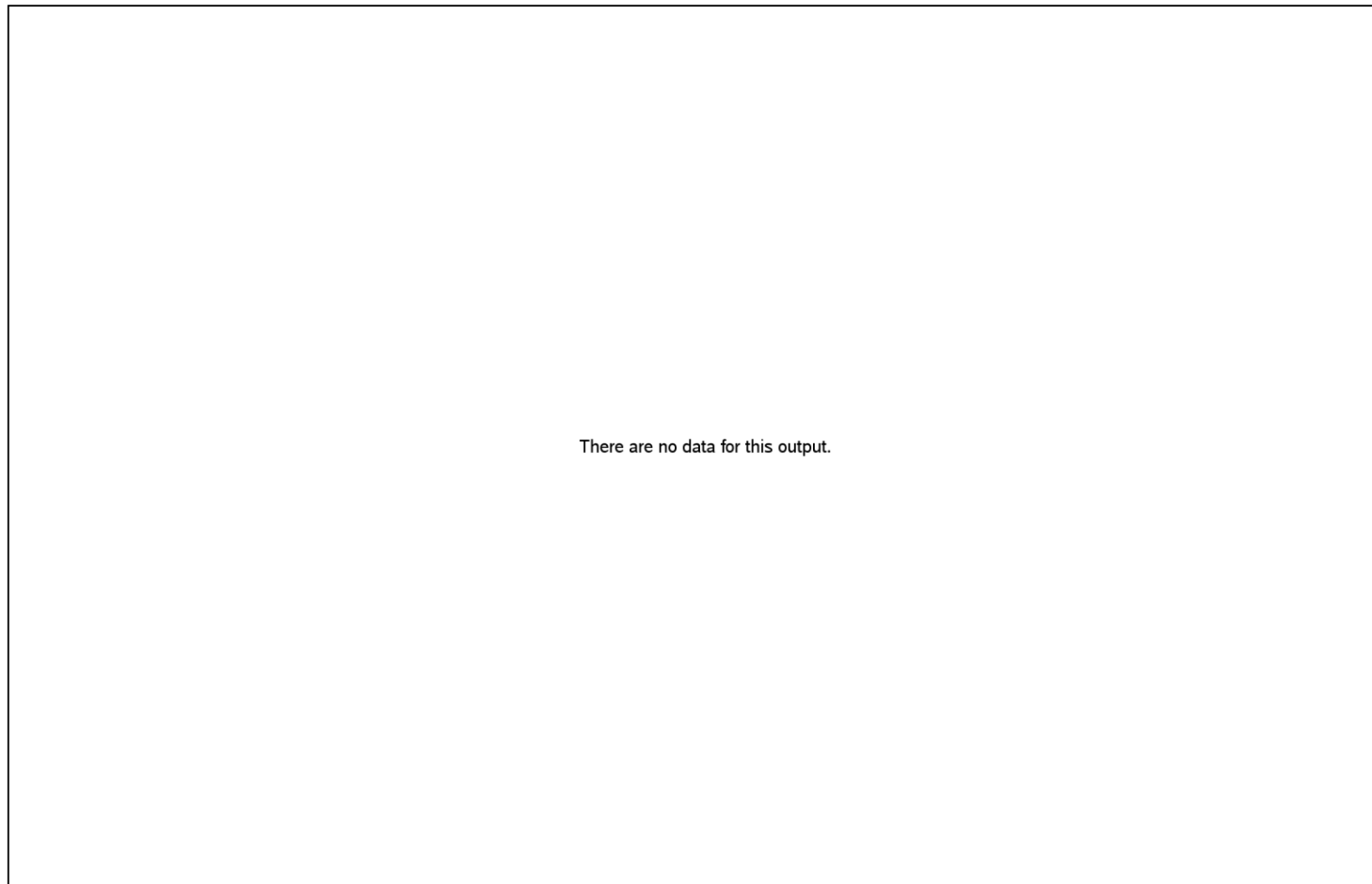
34: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023 13:18:02 - fbinfores.sas/fbintrimeorespforest26worsmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

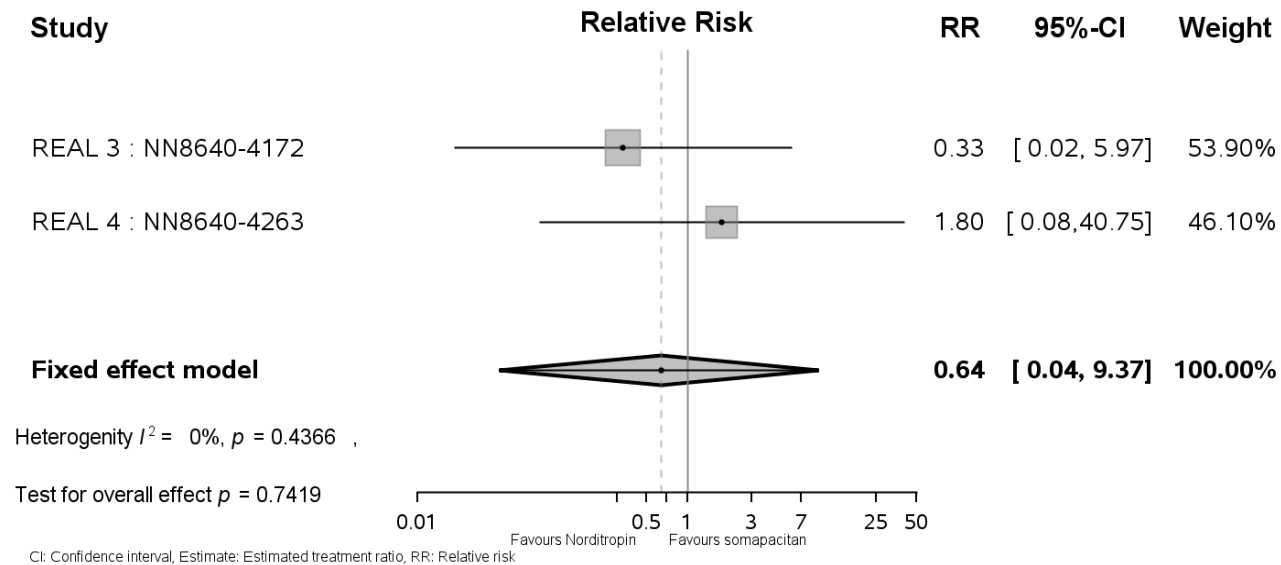
35: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:20 - fbinforesstsbgp.sas/fbintrimemoresp26worre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

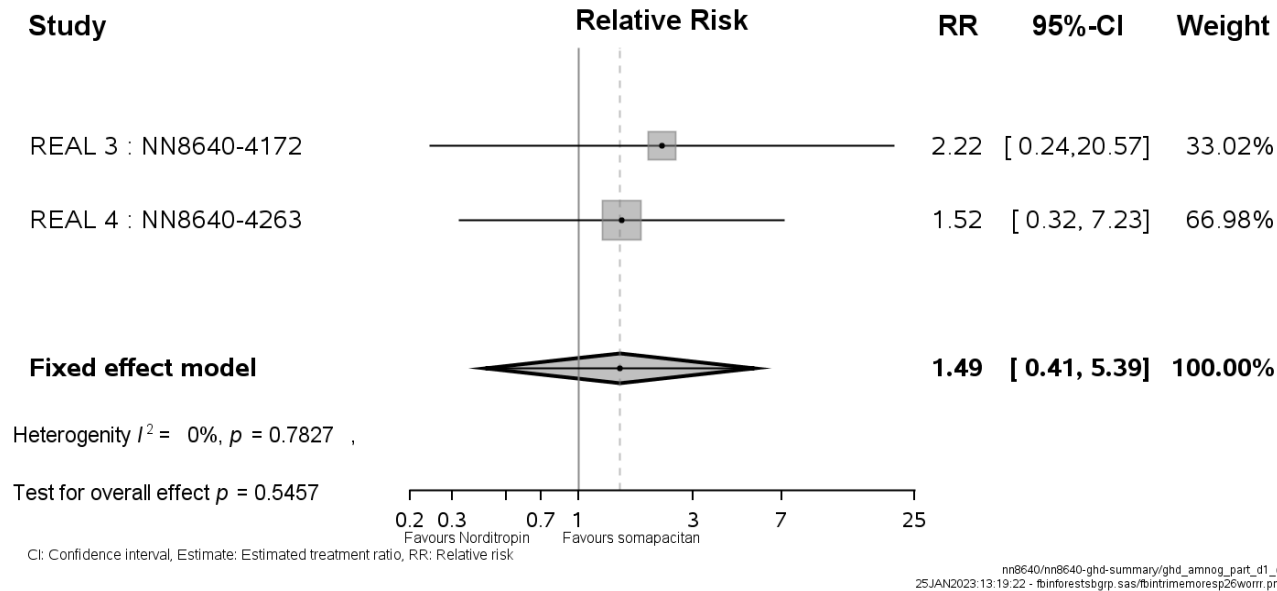
36: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:19:21 - fbinforesbgrp.sas/fbintrmemoresp26worrrj.png

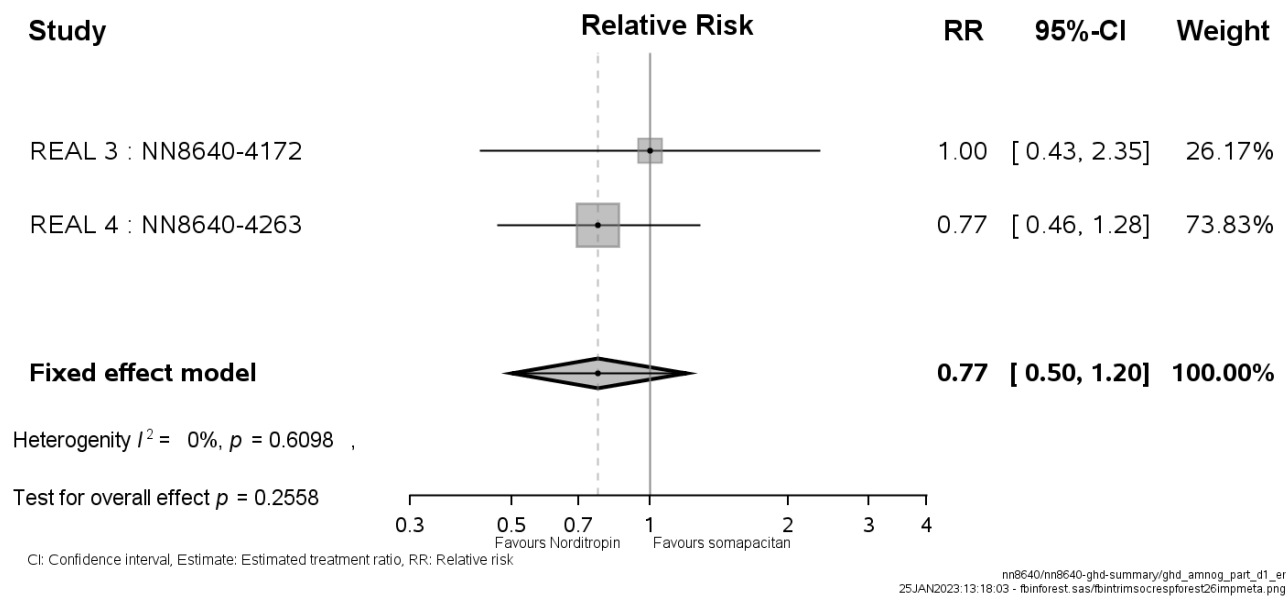
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

37: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



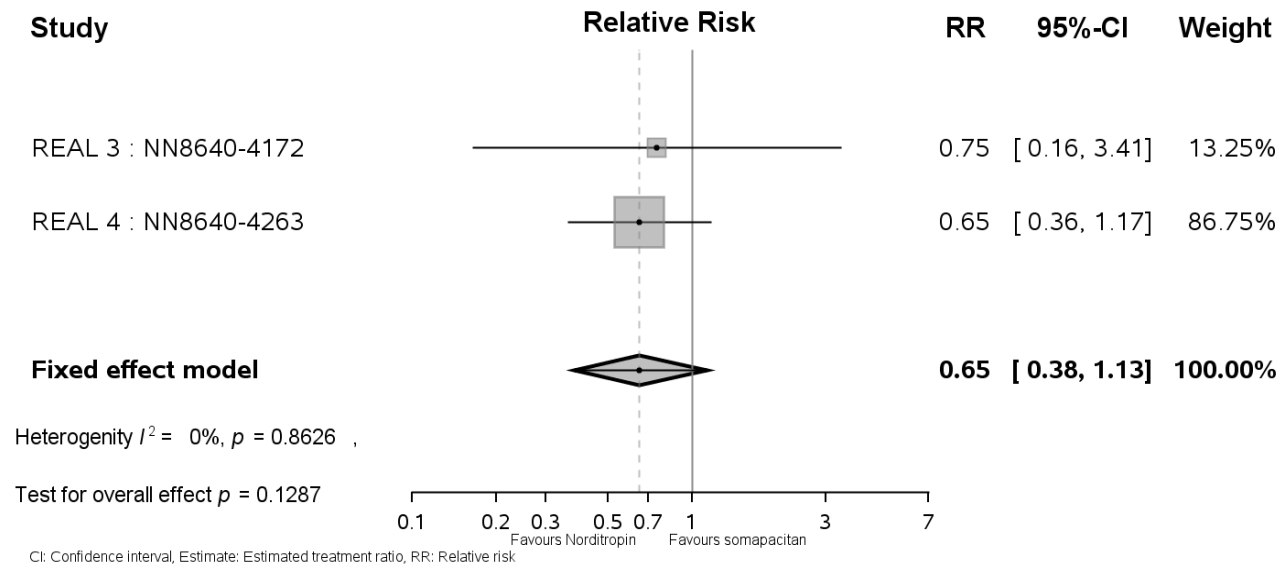
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

38: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

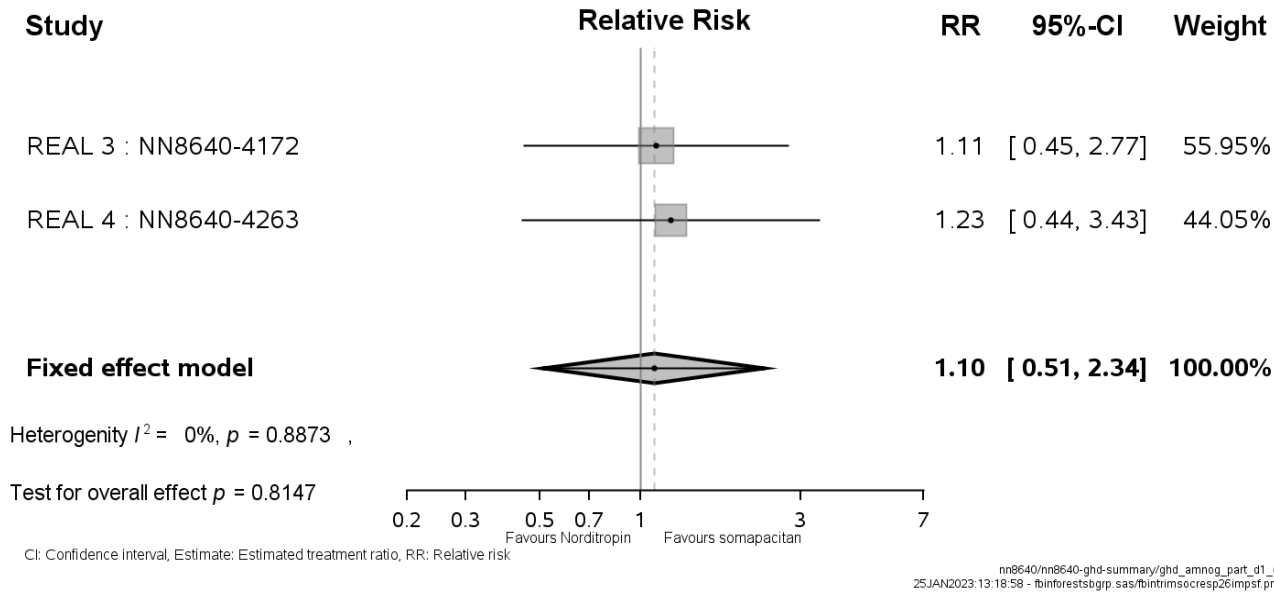
39: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:18:58 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26impm.png

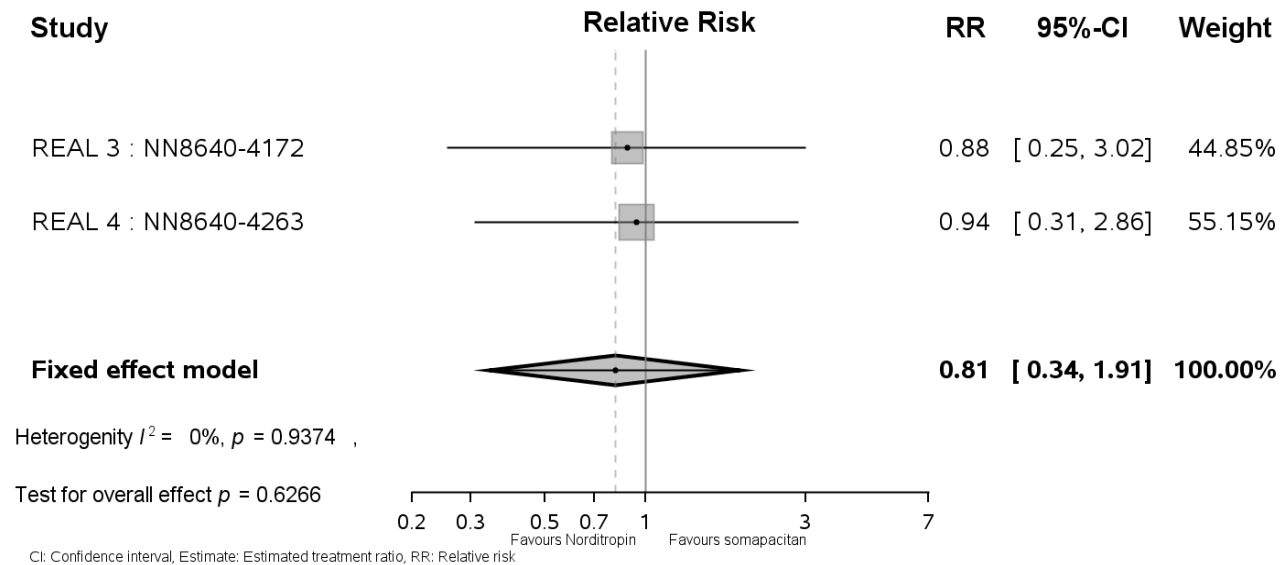
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

40: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

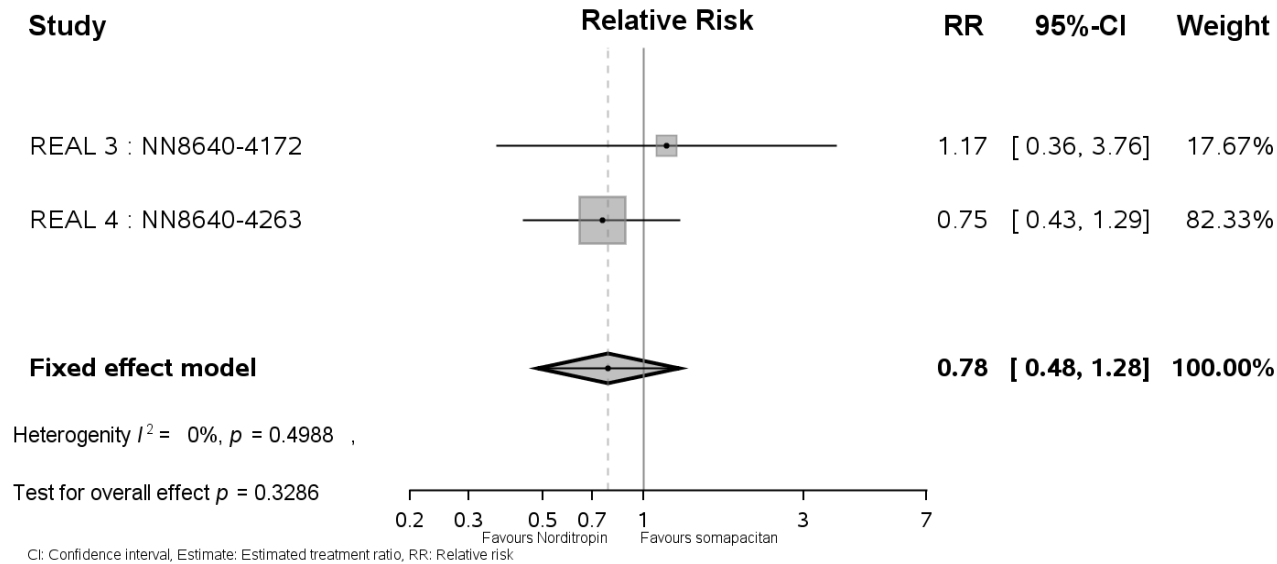
41: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023 13:18:59 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26impall6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

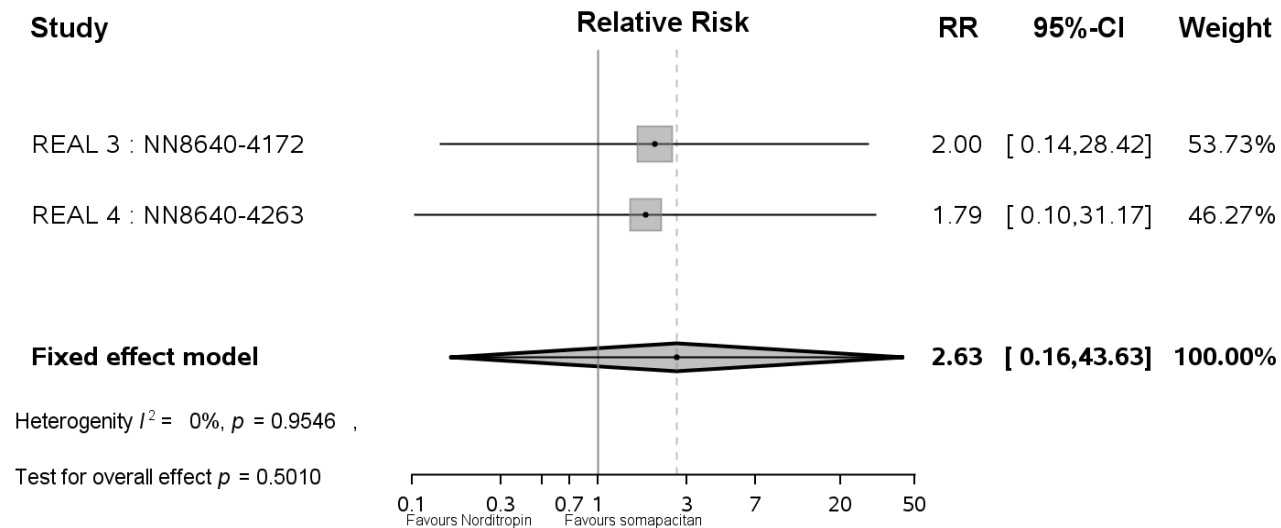
42: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:59 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26impag66.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

43: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



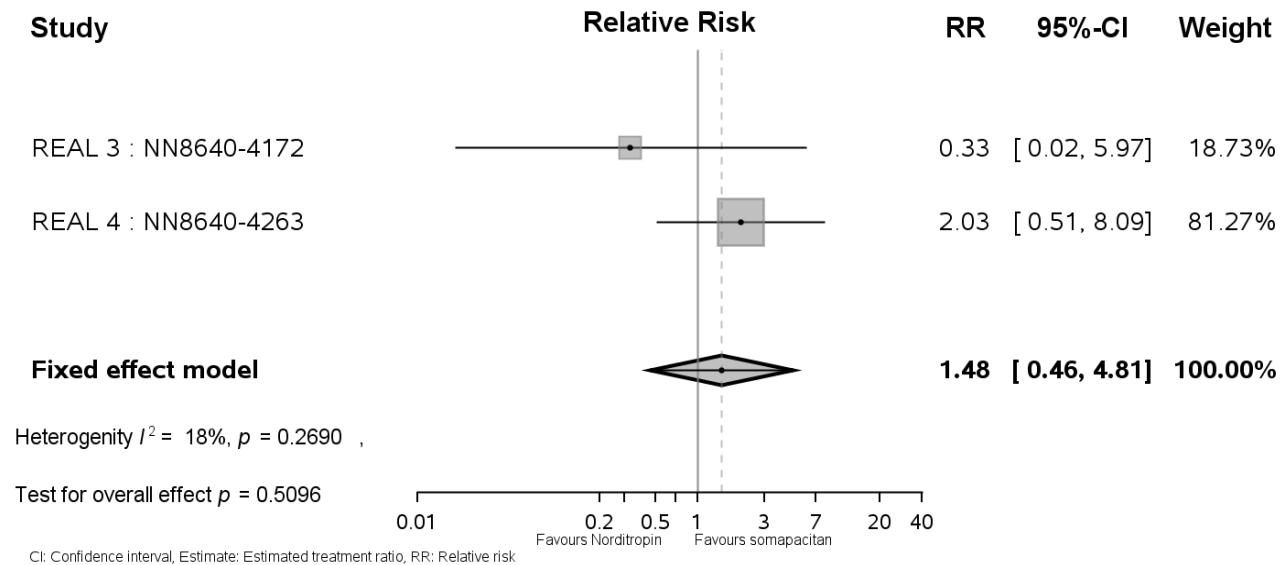
CI: Confidence interval, Estimate: Estimated treatment ratio, RR: Relative risk

**EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023 13:19:00 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26impre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

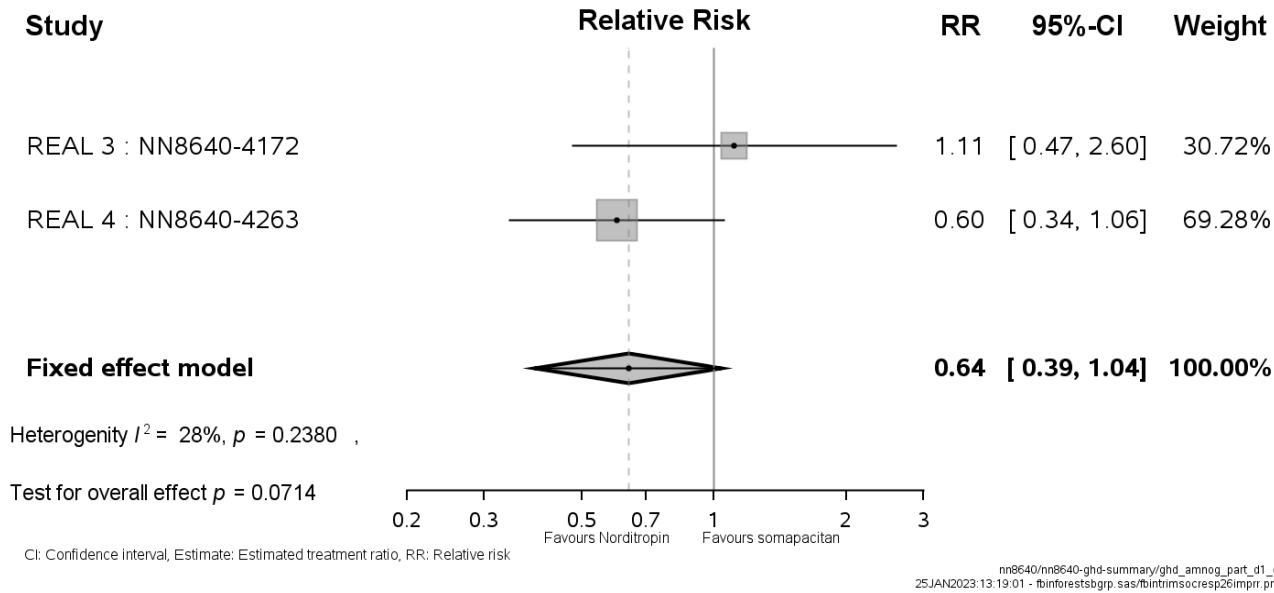
44: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:19:00 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26imprij.png

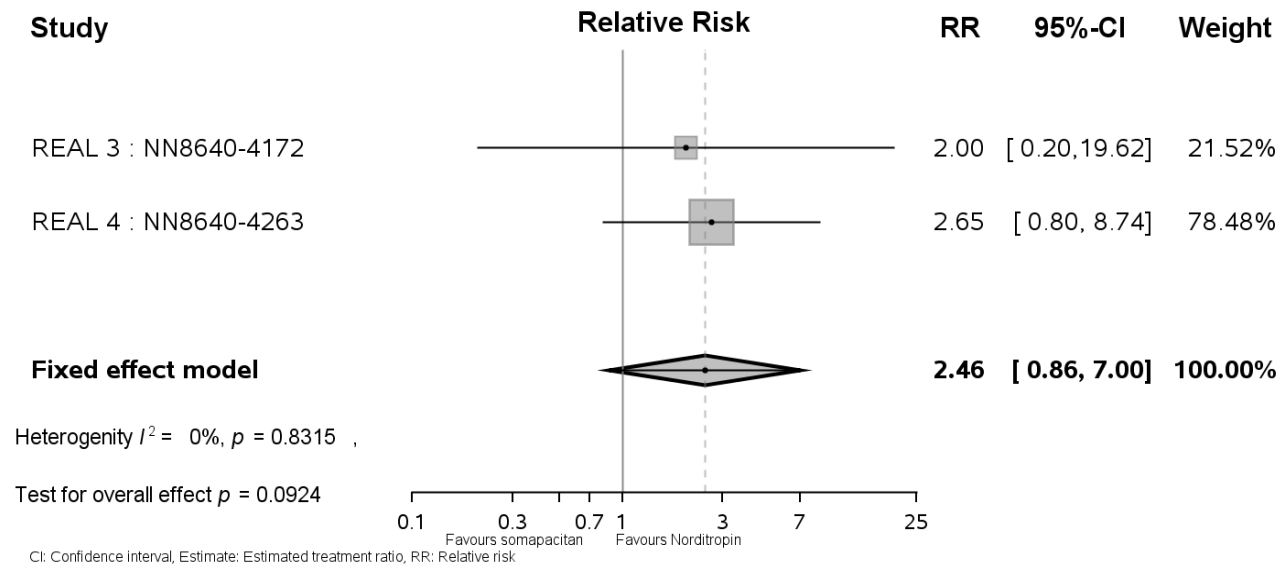
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

45: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

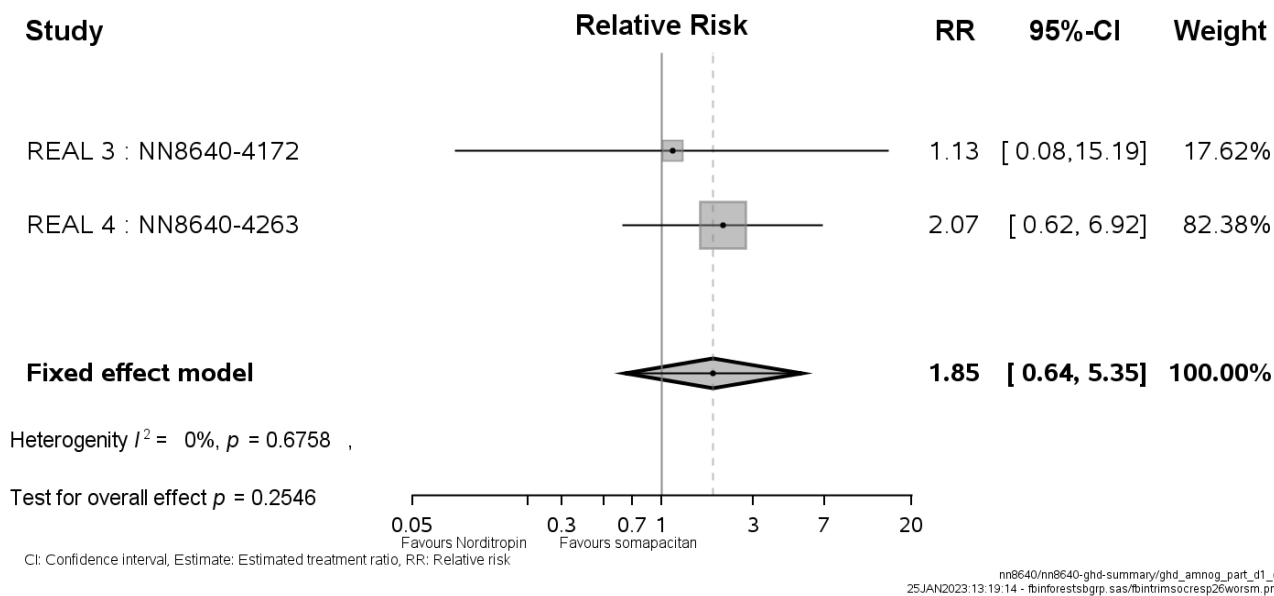
46: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023 13:18:03 - fbinforesst sas/fbintumsocrespforest26worsmeta.png

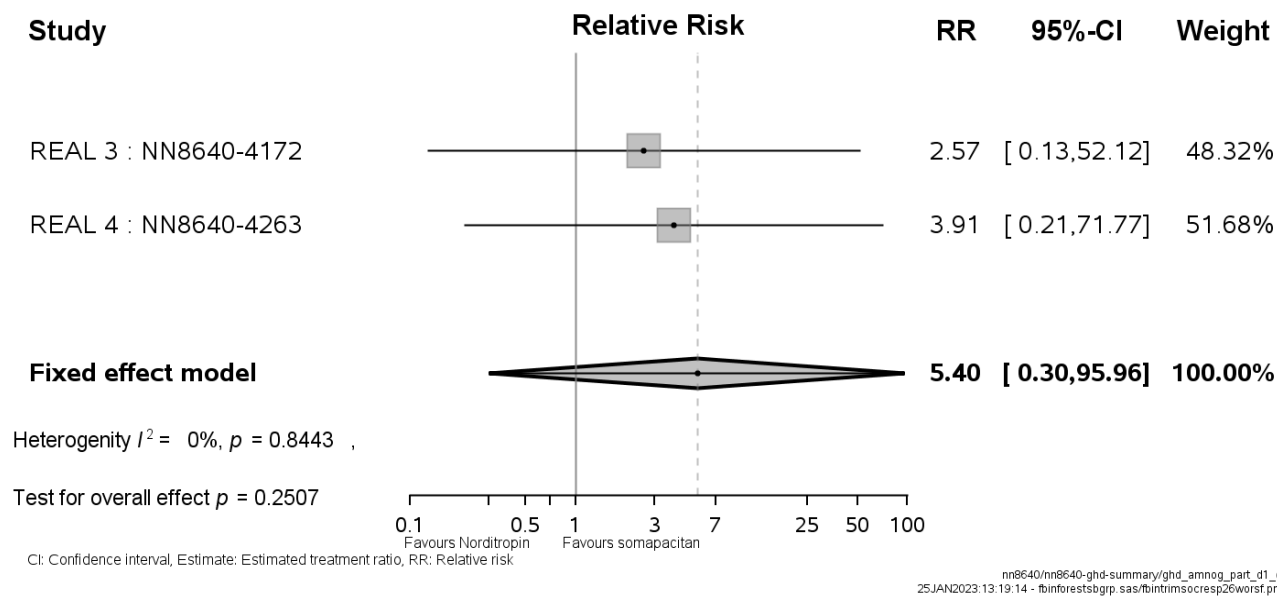
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

47: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



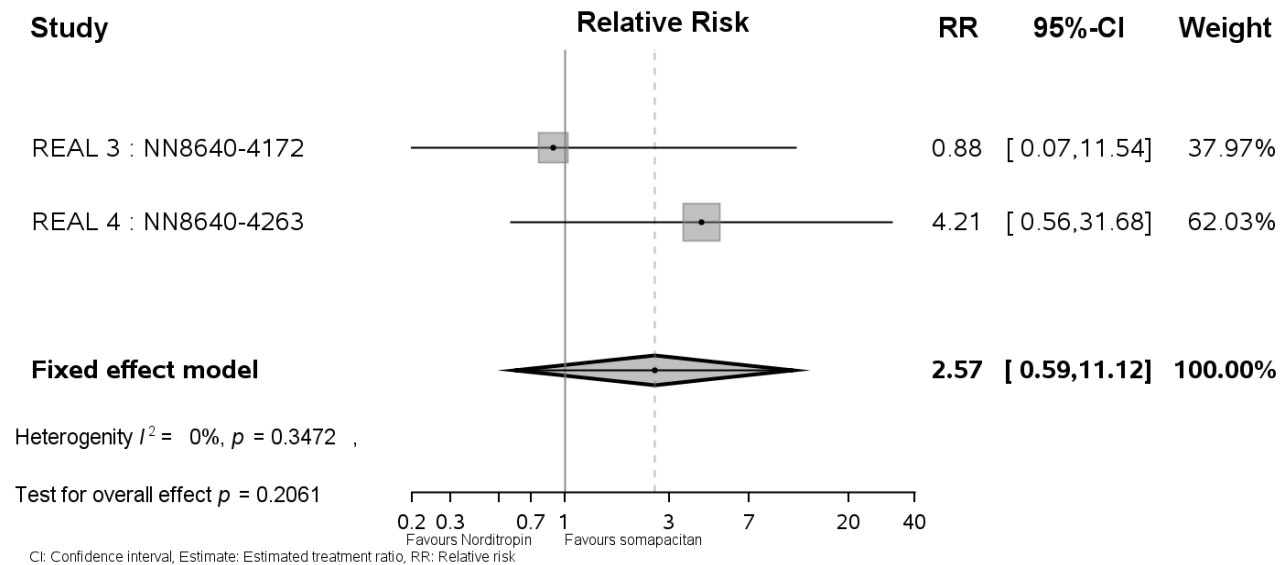
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

48: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

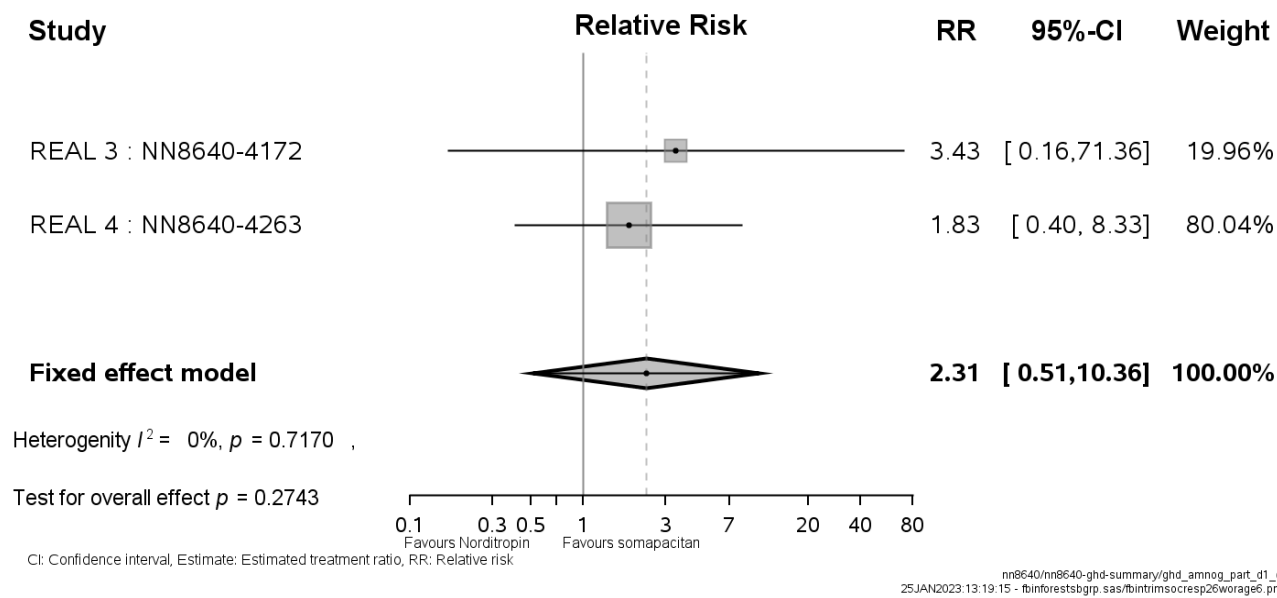
49: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023.13:19:15 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp26woralt6.png

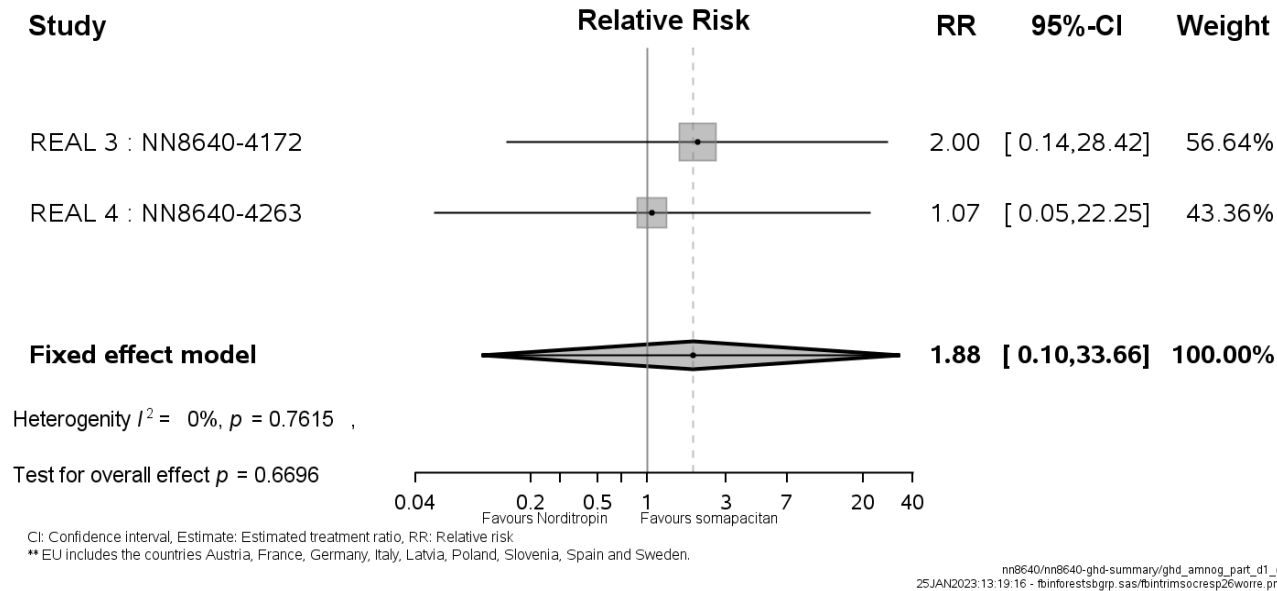
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

50: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set



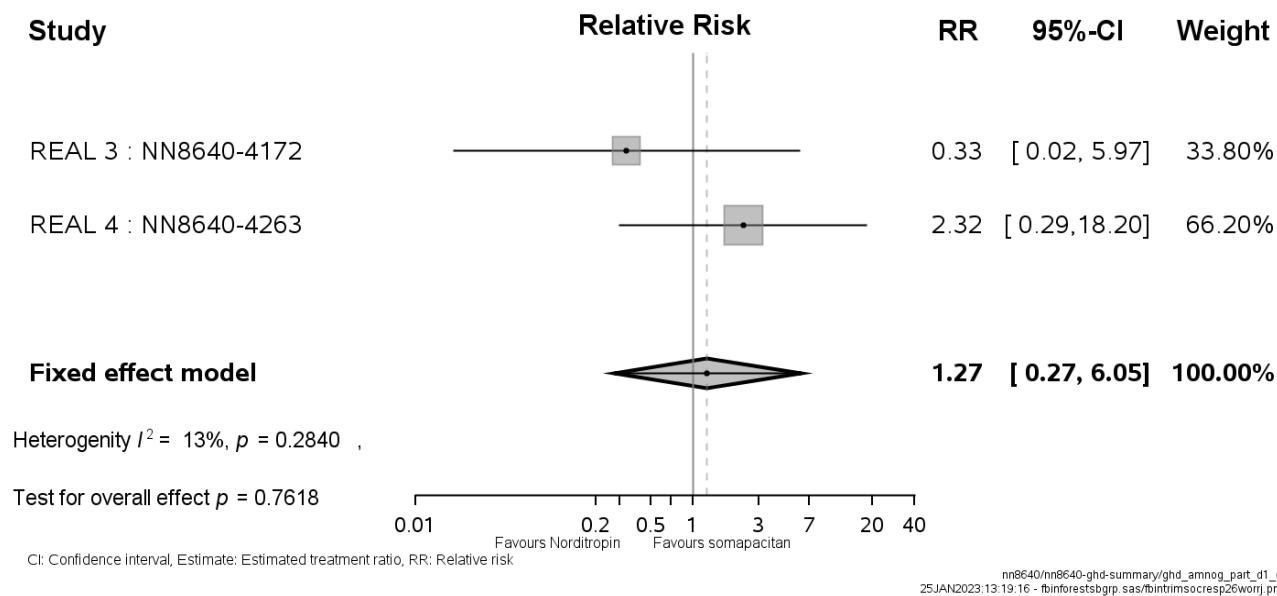
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

51: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set



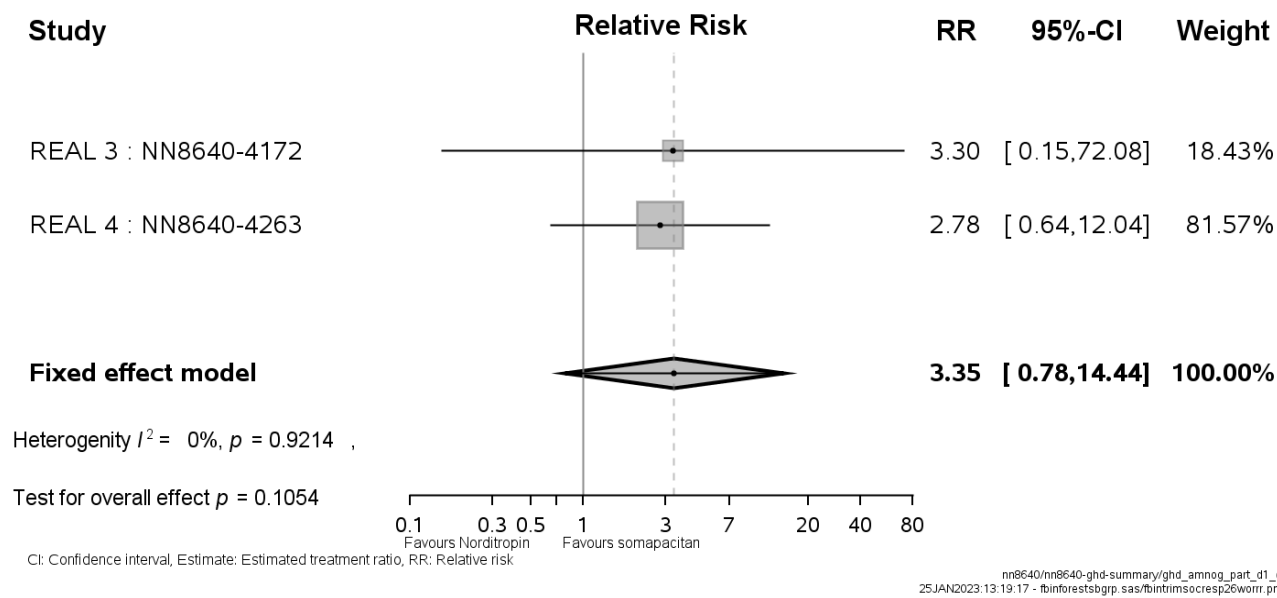
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

52: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



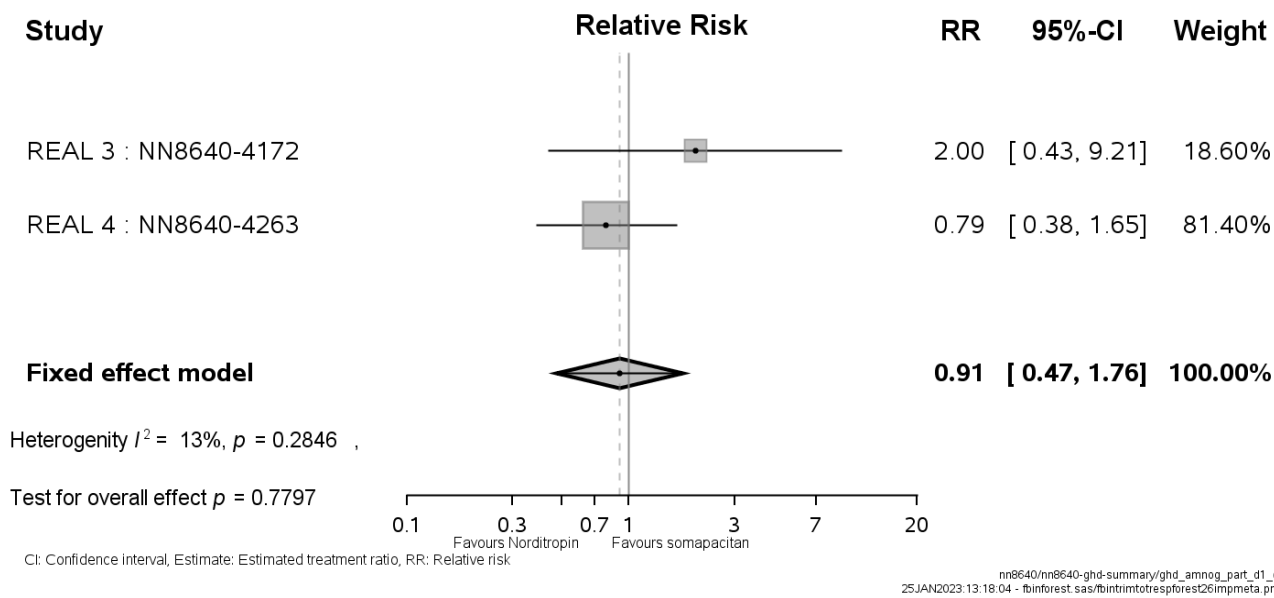
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

53: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



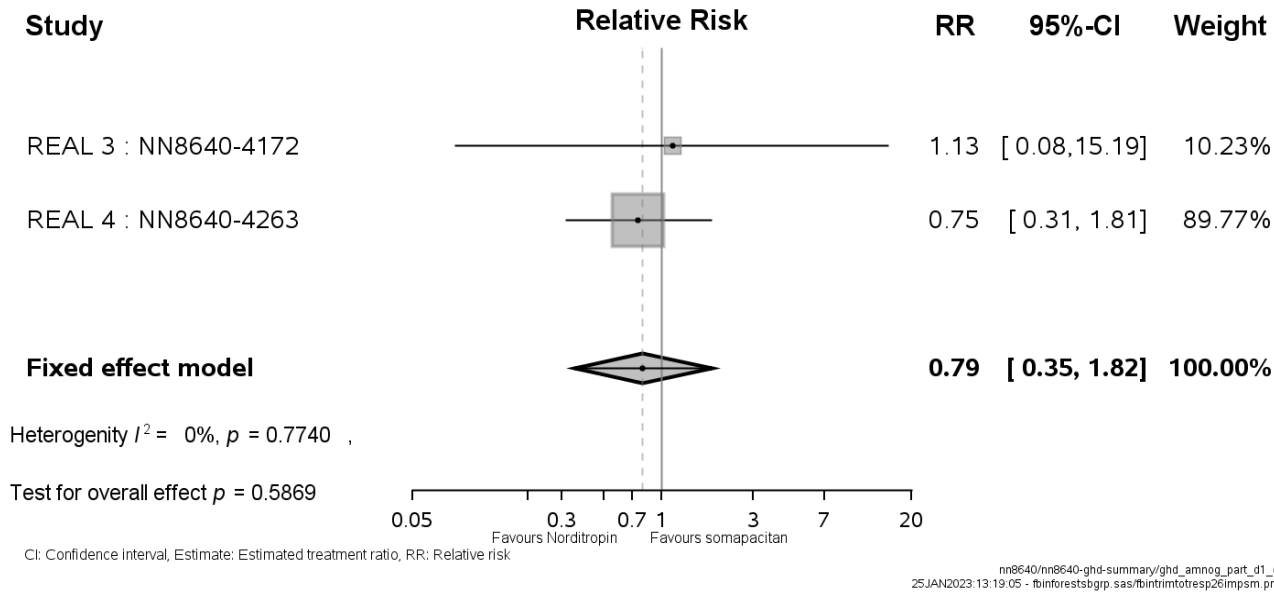
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

54: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



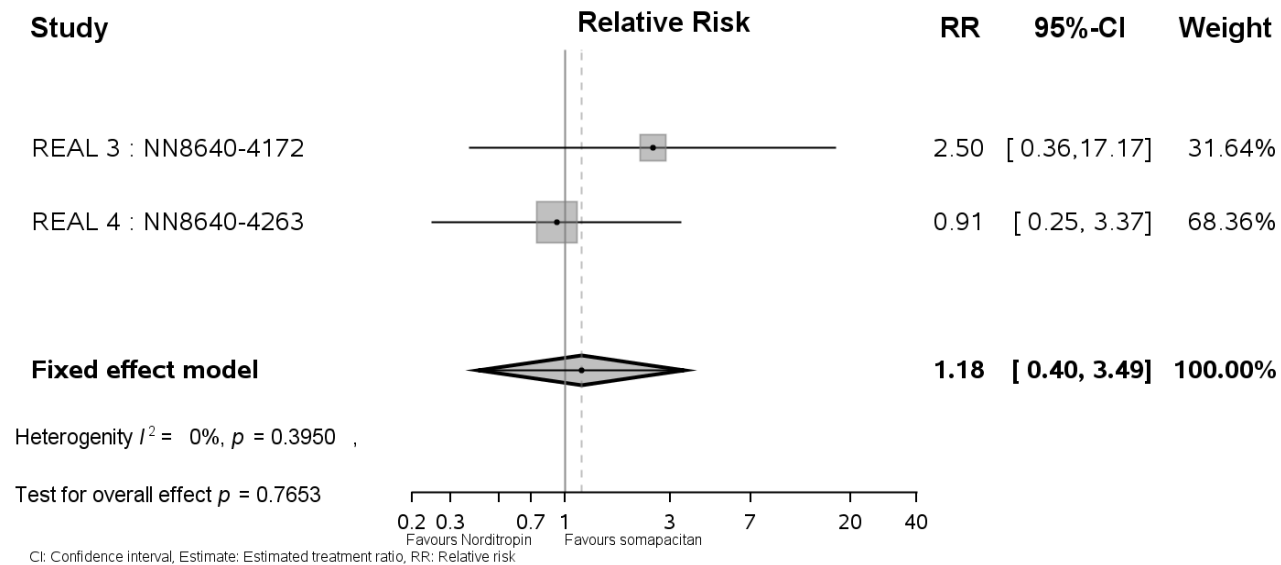
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

55: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

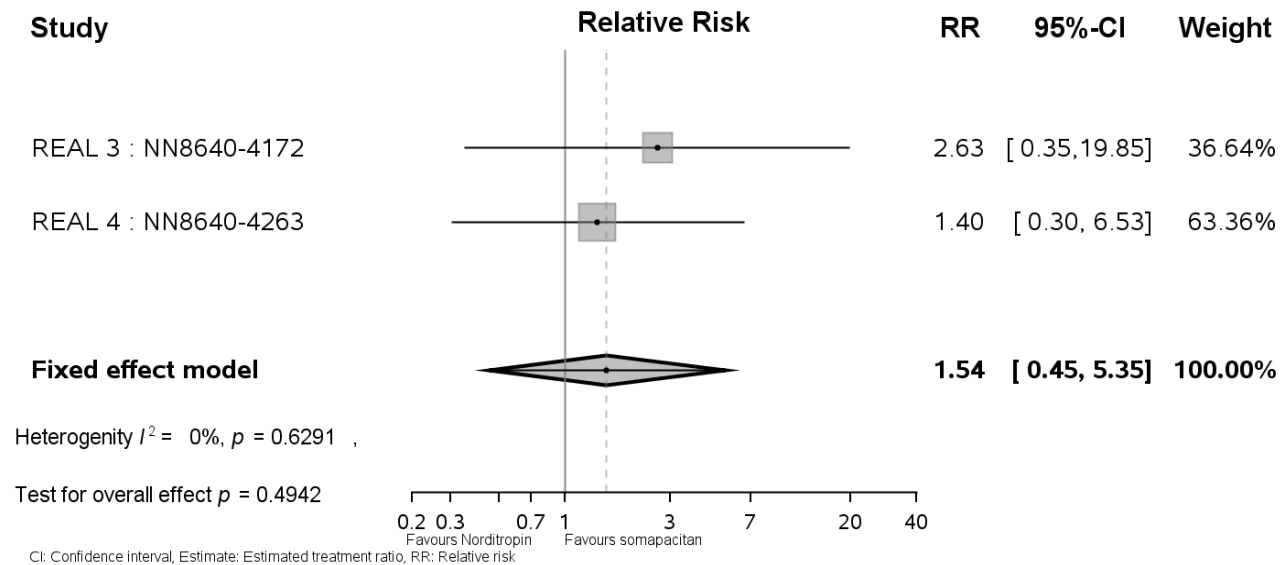
56: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023 13:19:07 - fb forests bgrp. sas/tbintrmtotresp26impsf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

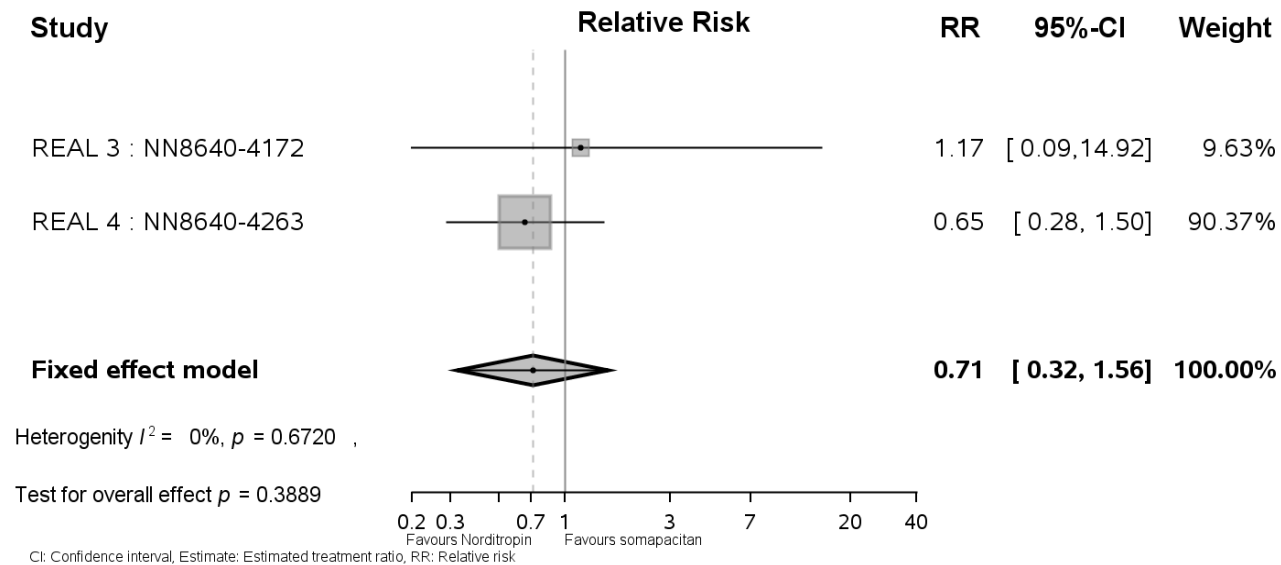
57: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - Age group : <6 years - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:19:07 - fbinforesbgrp.sas/fbinforesbgrp26impall6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

58: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - Age group : ≥ 6 years - in-trial - forest plot - full analysis set



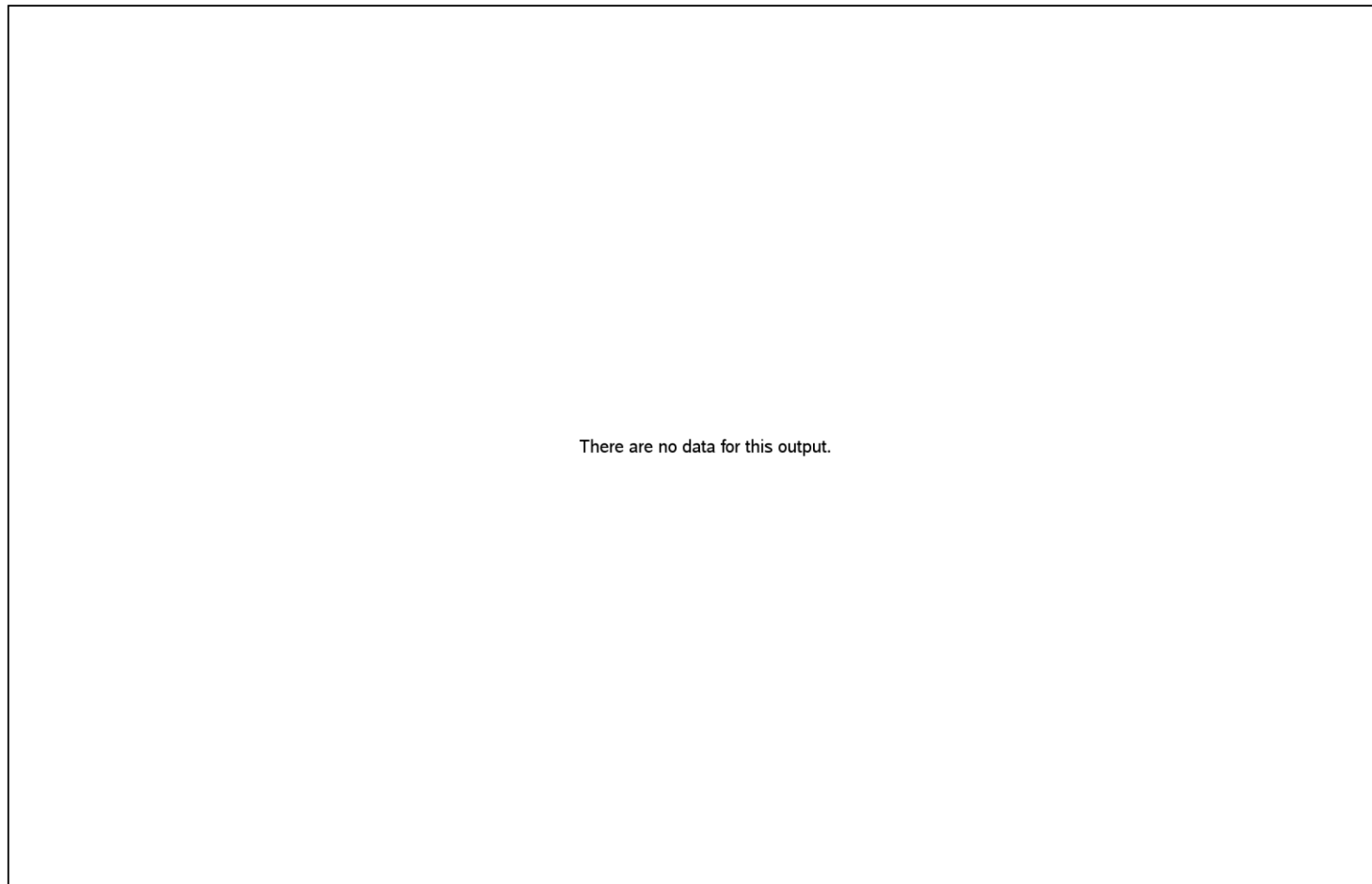
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023 13:19:06 - fbforestsbgrp.sas/fbintmtotresp26impag66.png

59: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:08 - fbinforestsbgp.sas/fbintrintotresp26impre.png

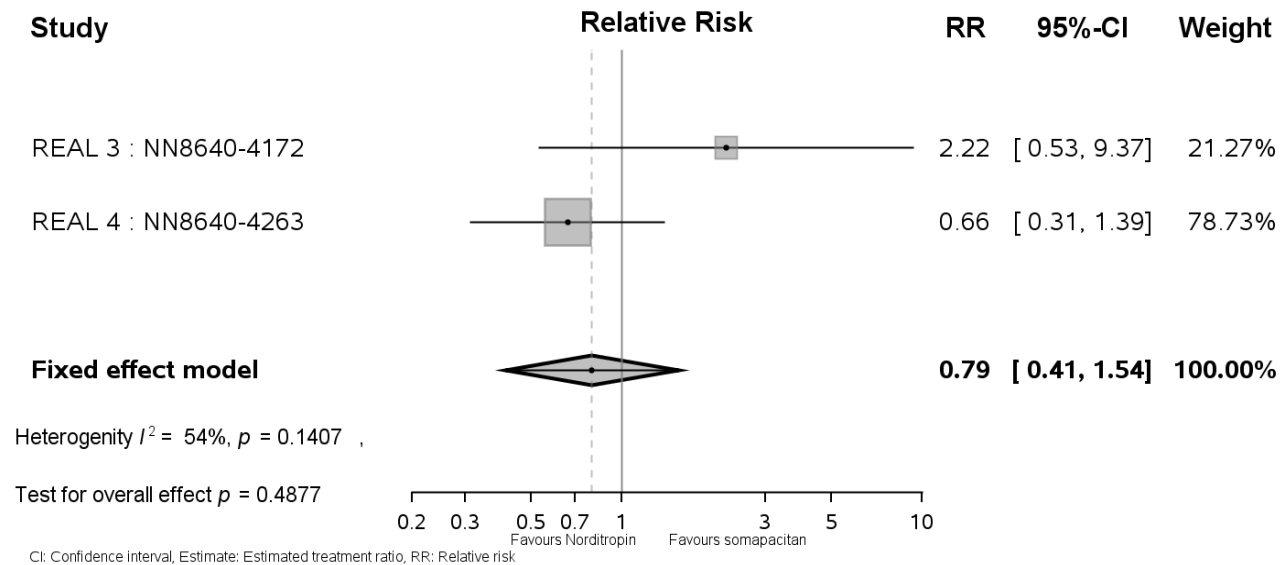
60: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023:13:19:09 - fbinforestsbgp.sas/fbintrintotresp26imprj.png

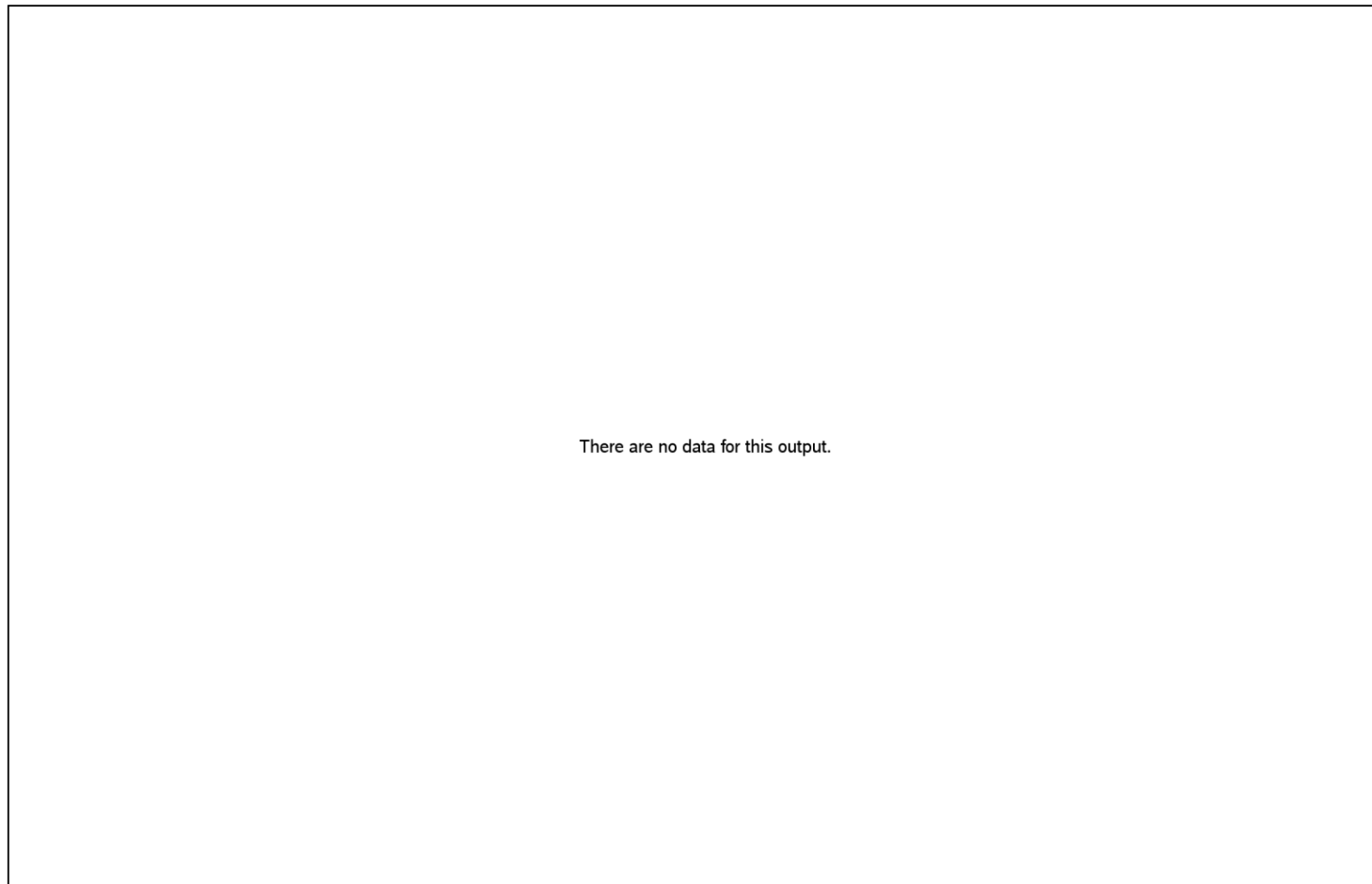
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

61: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023 13:19:09 - fb\forestsbgp.sas\fb\intrimtotresp26\mprir.png

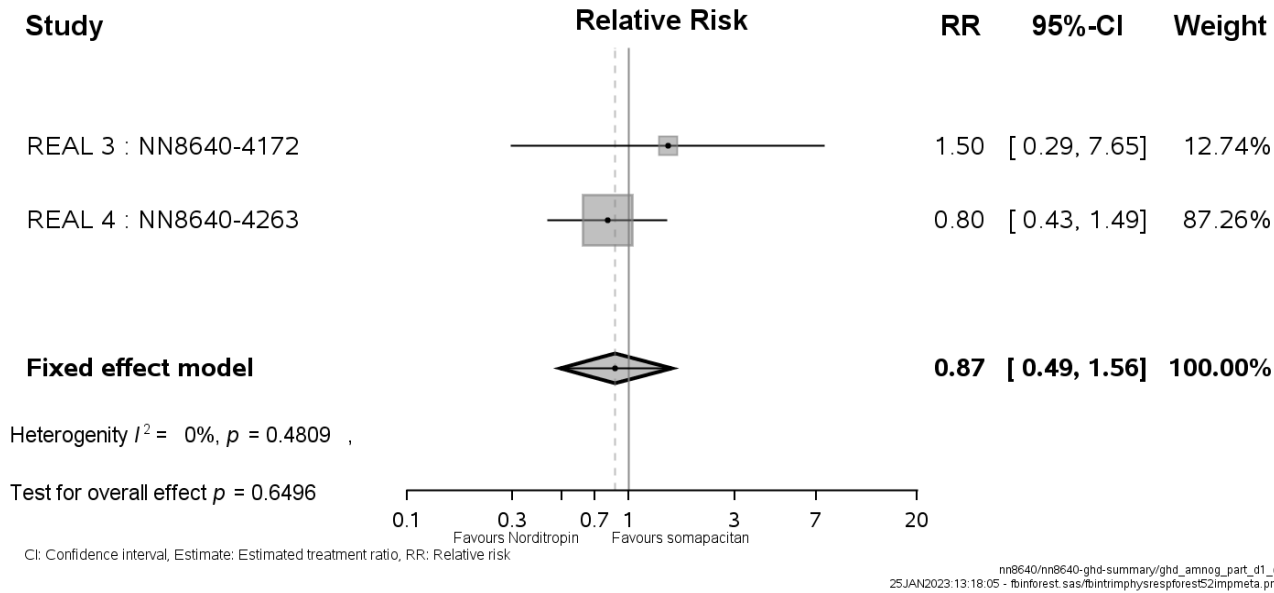
62: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:05 - fbinforest.sas/fbintrmtotrespforest26worsmeta.png

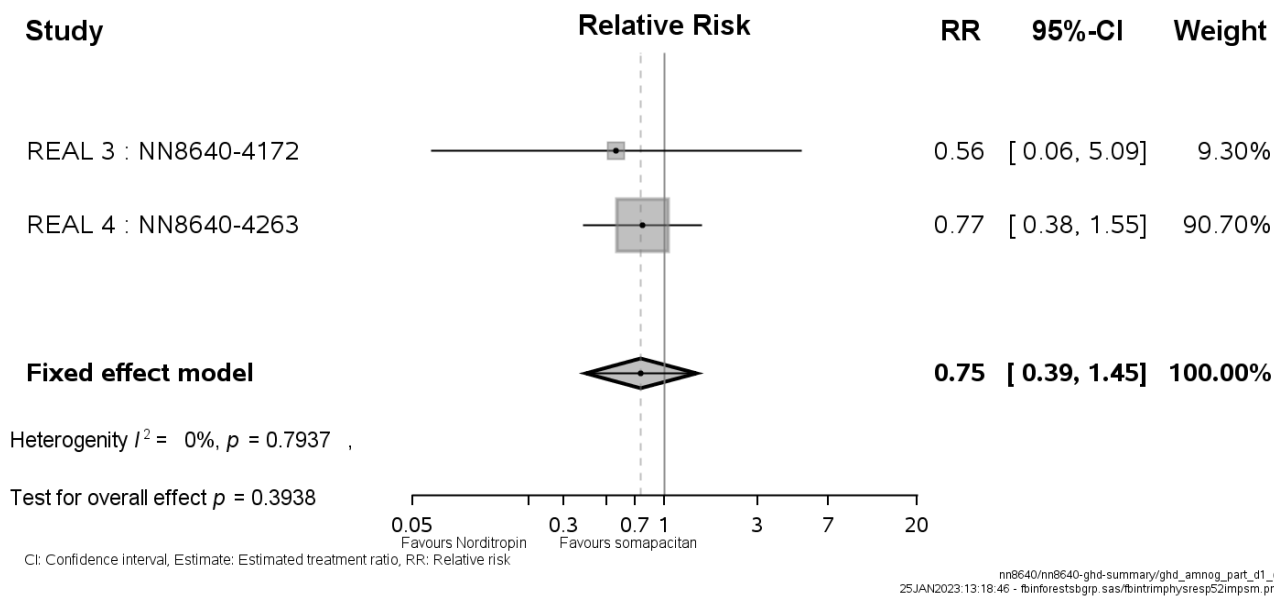
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

63: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



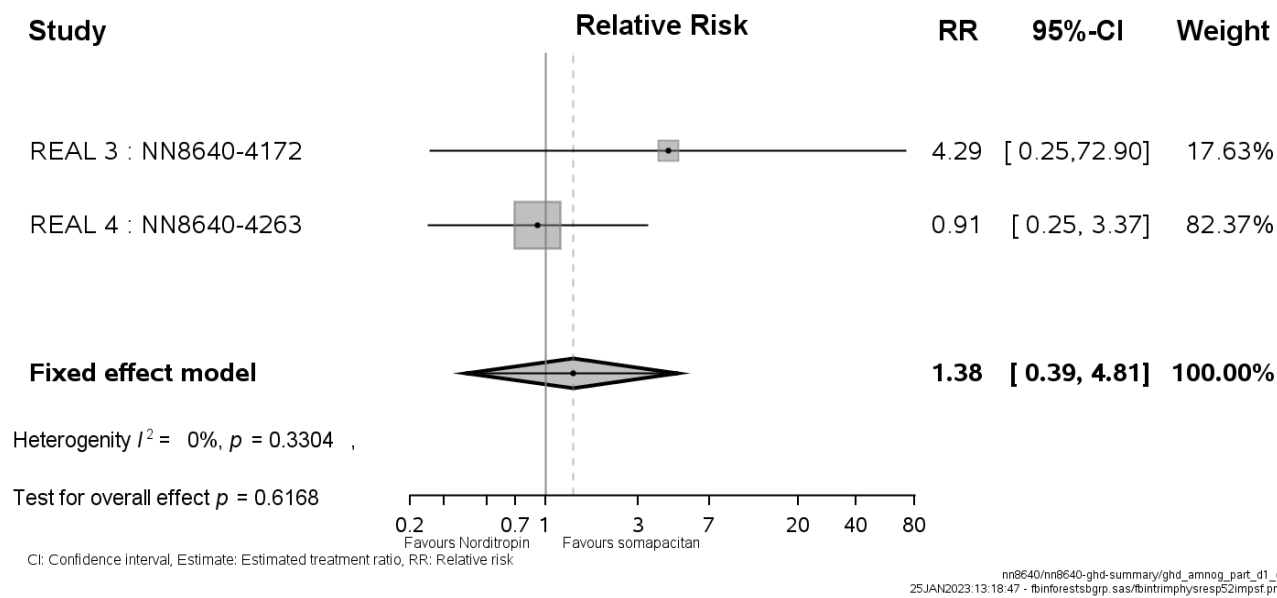
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

64: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



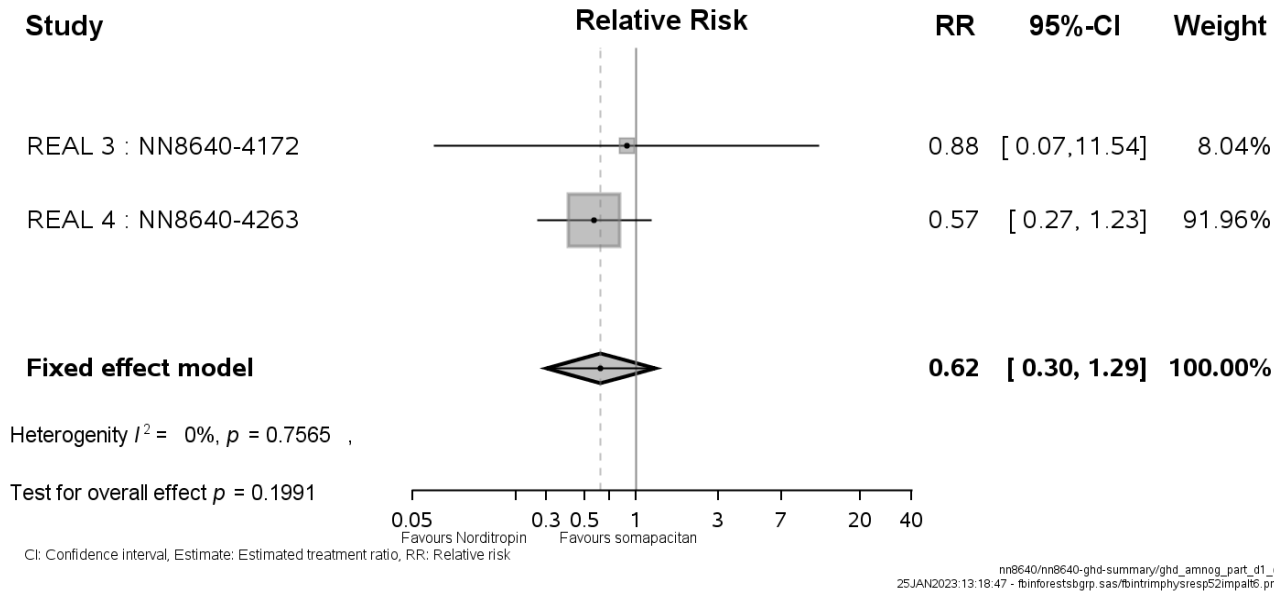
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

65: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



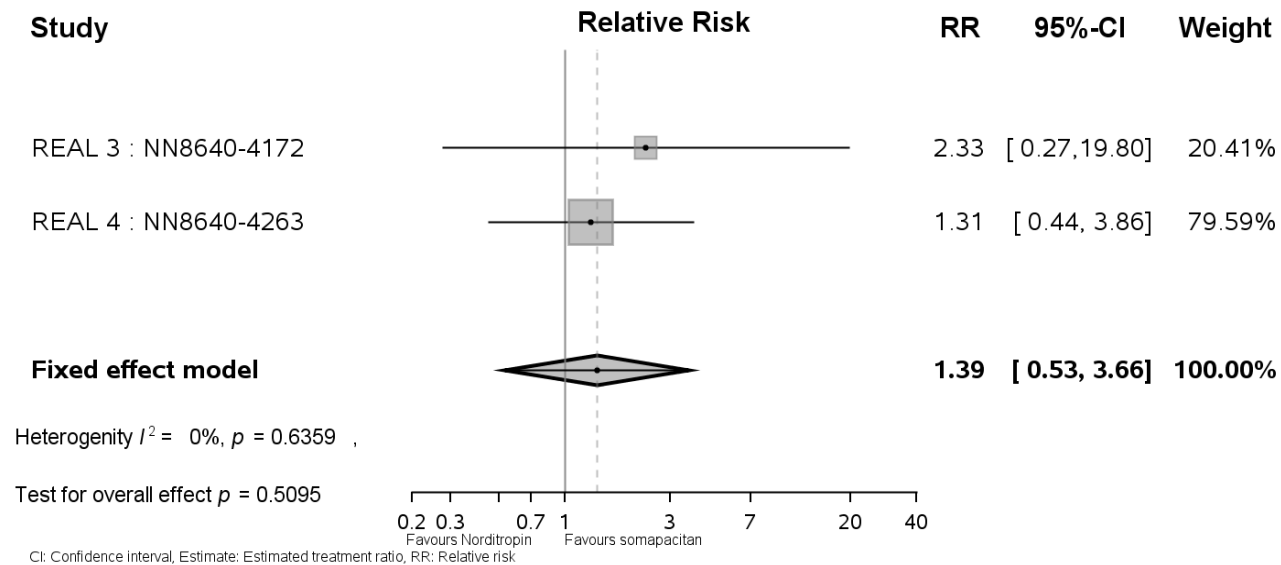
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

66: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

67: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023 13:18:48 - fbinforesstbgrp.sas/fbintrimphysresp52impag66.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

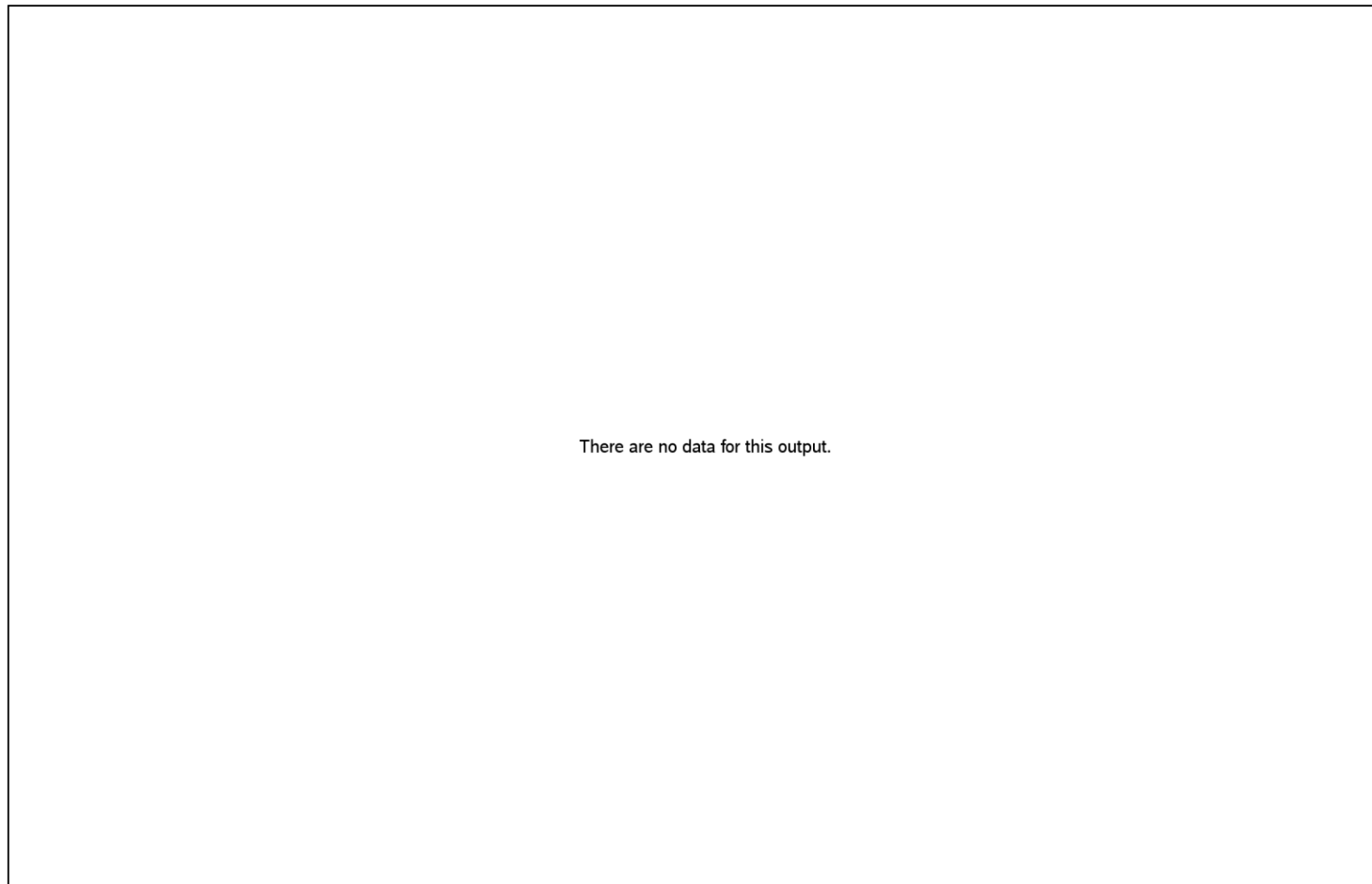
68: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:48 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimphysresp52impre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

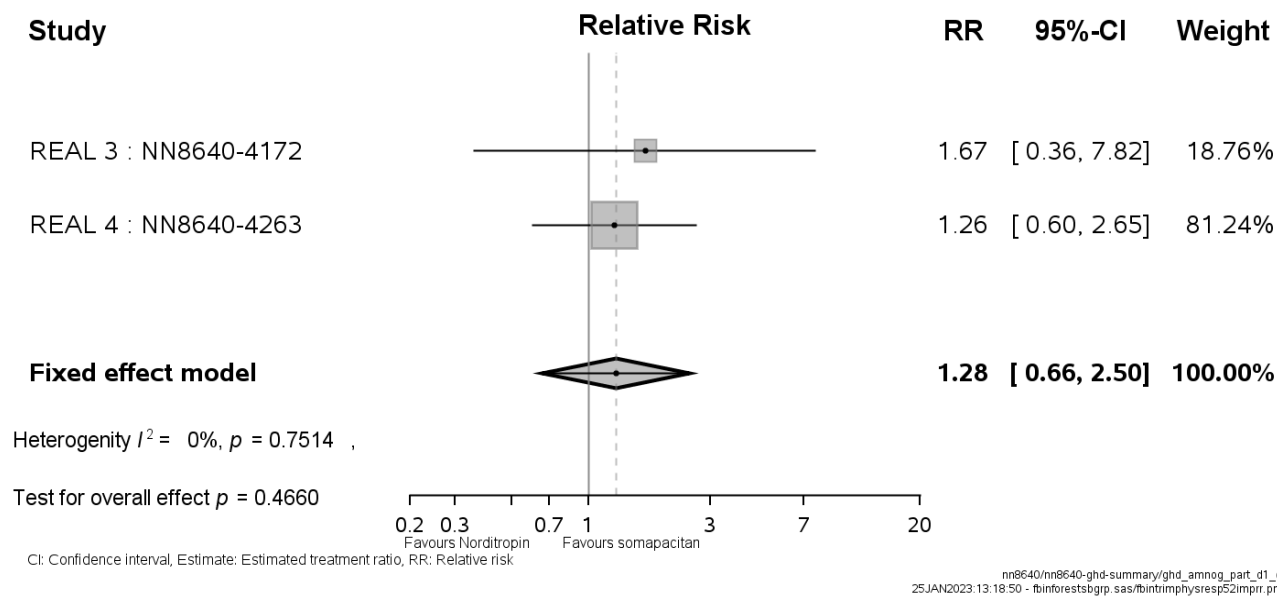
69: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:49 - fbinforestsbgp.sas/fbintrimpphysresp52impri.png

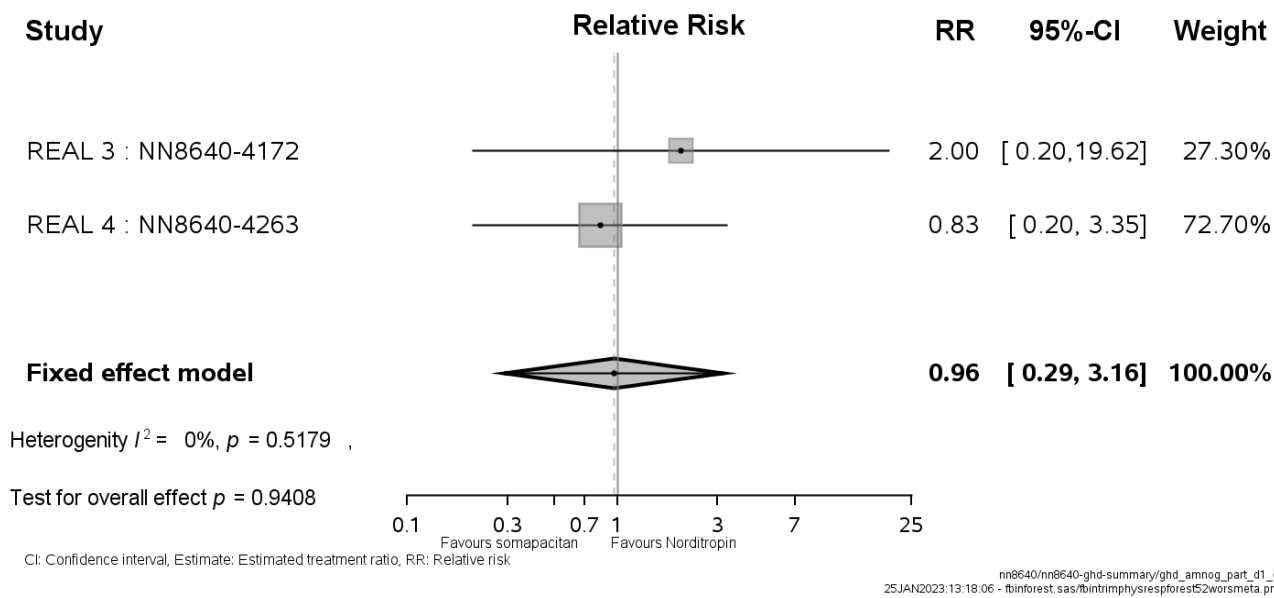
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

70: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



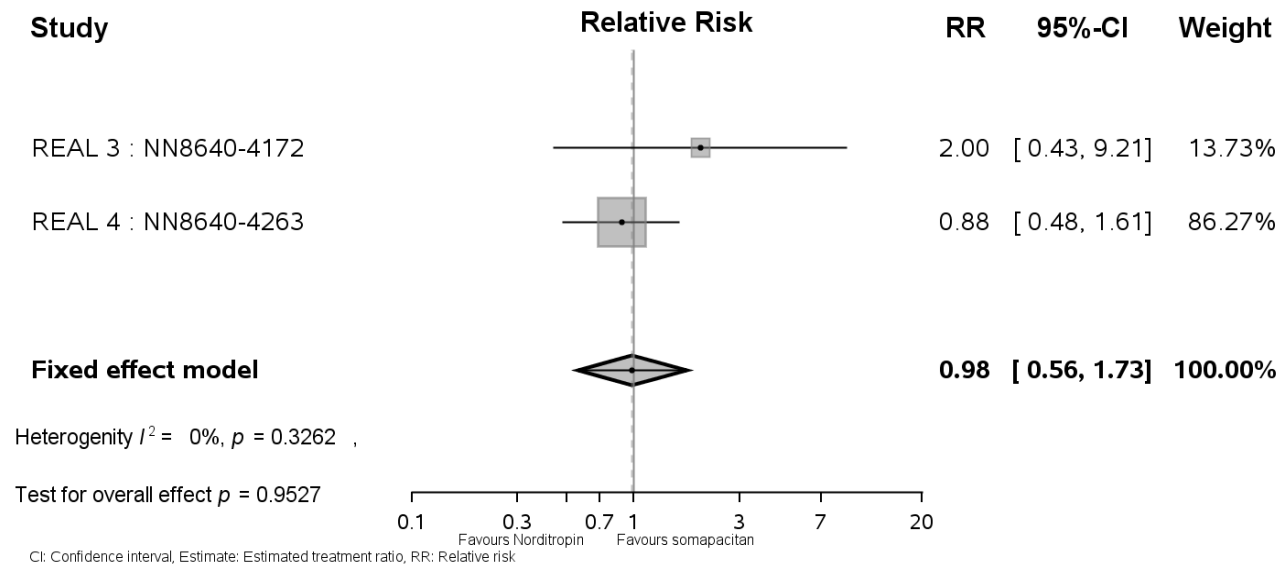
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

71: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

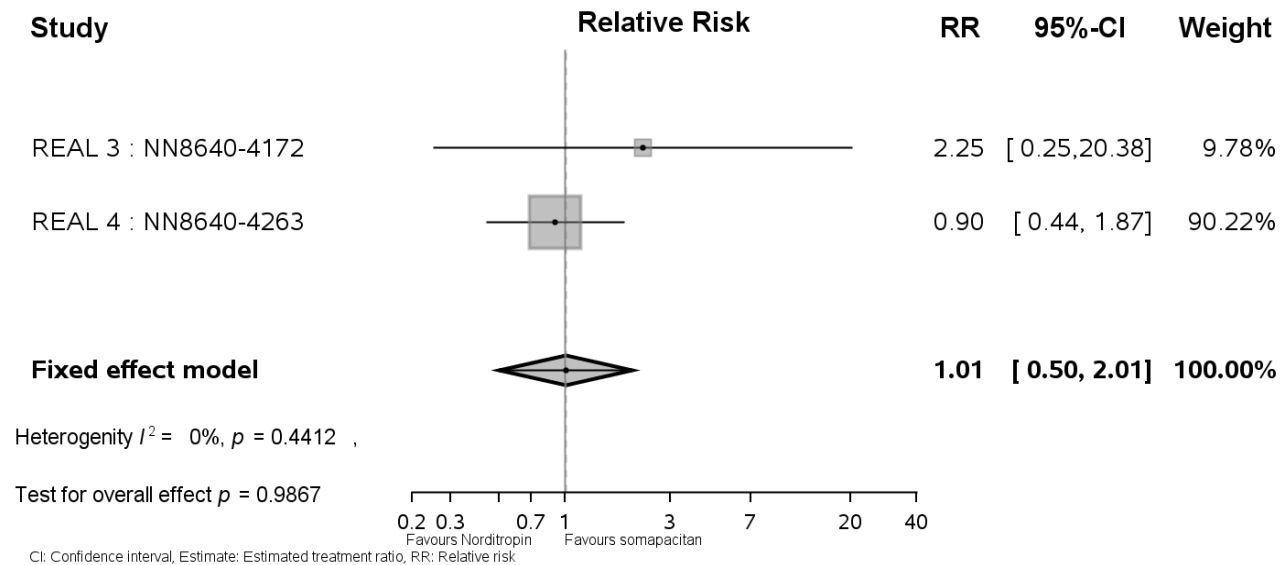
72: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:06 - fbinforesst.sas/fbintrmemorespforest52impmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

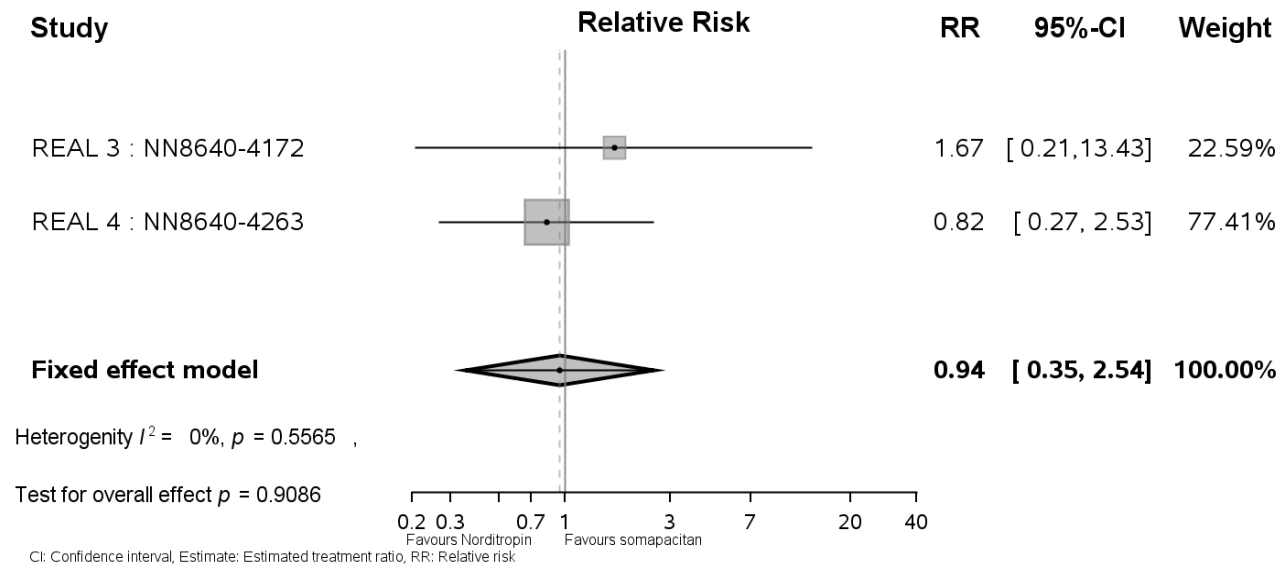
73: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023 13:18:54 - fbinforesbgrp.sas/fbinforesbgrp52impsm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

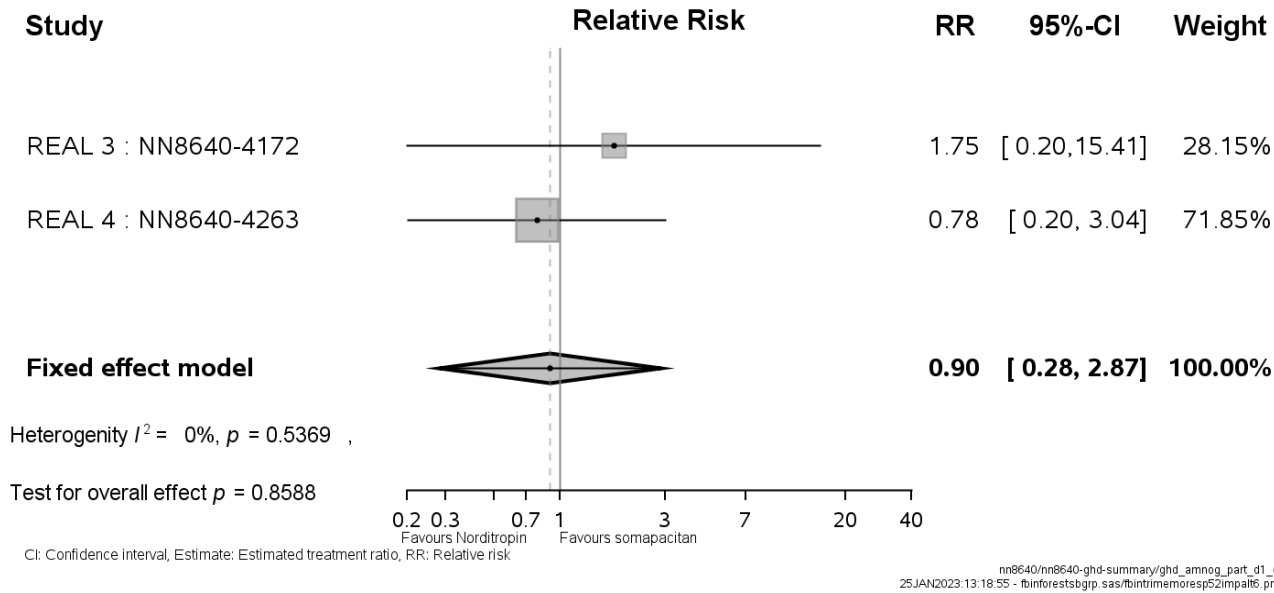
74: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023:13:18:54 - fbinforesstbgrp.sas/fbintimemoresp52impsf.png

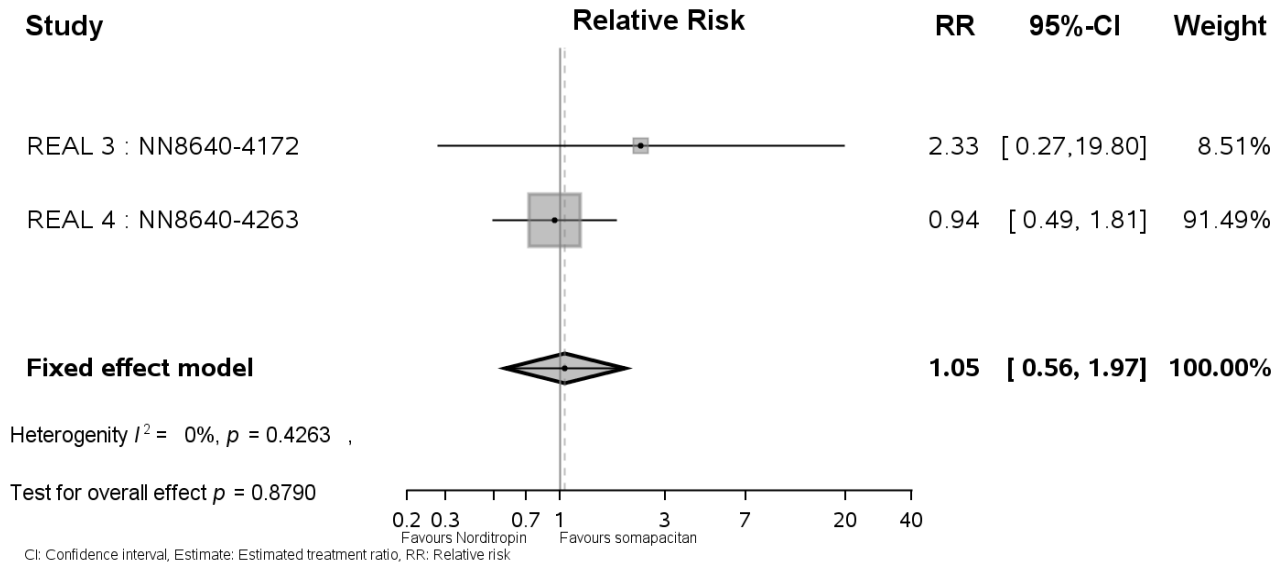
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

75: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

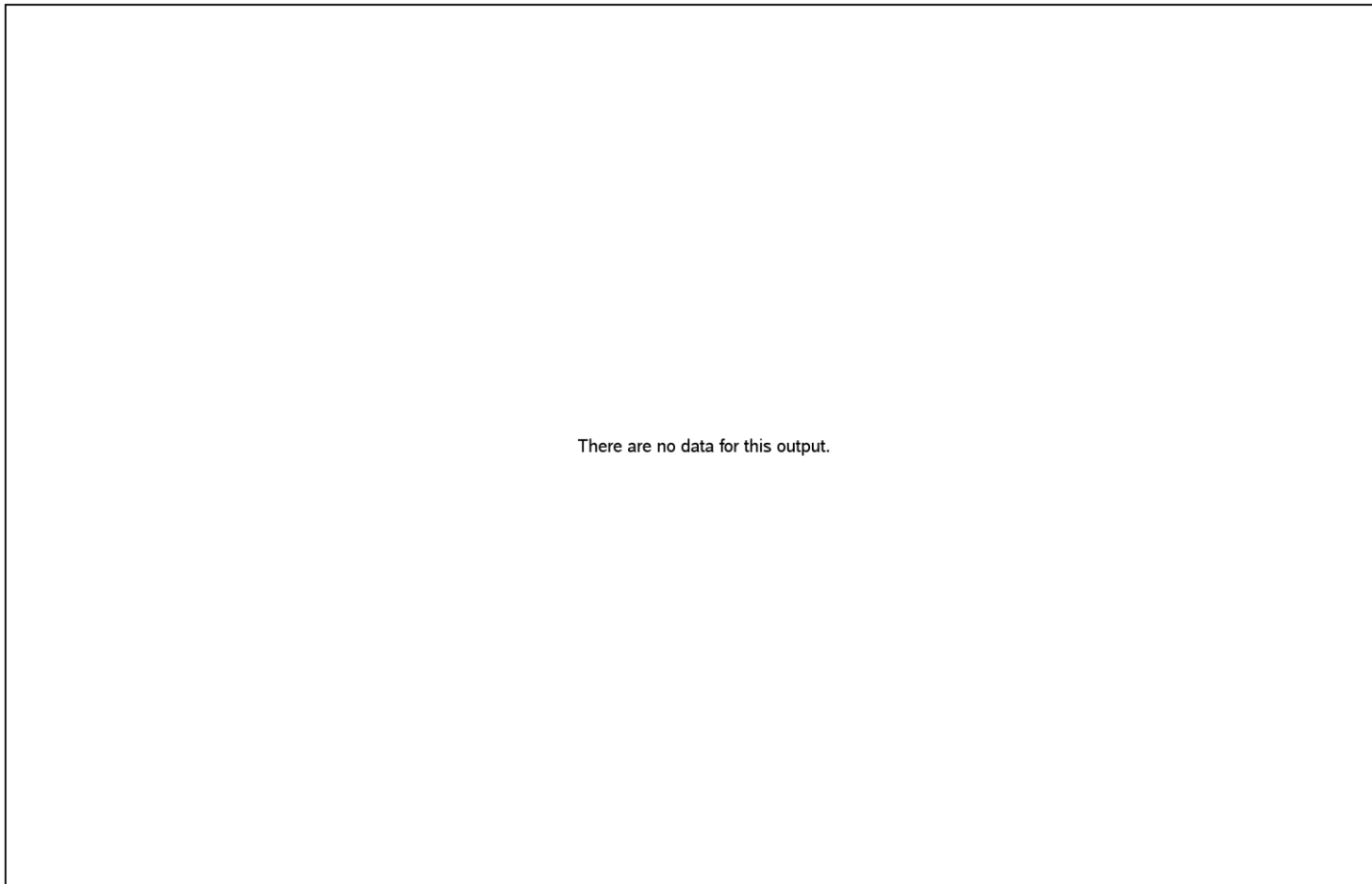
76: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:55 - fbinfoforestsbgrp.sas/fbintimemoresp52impag66.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

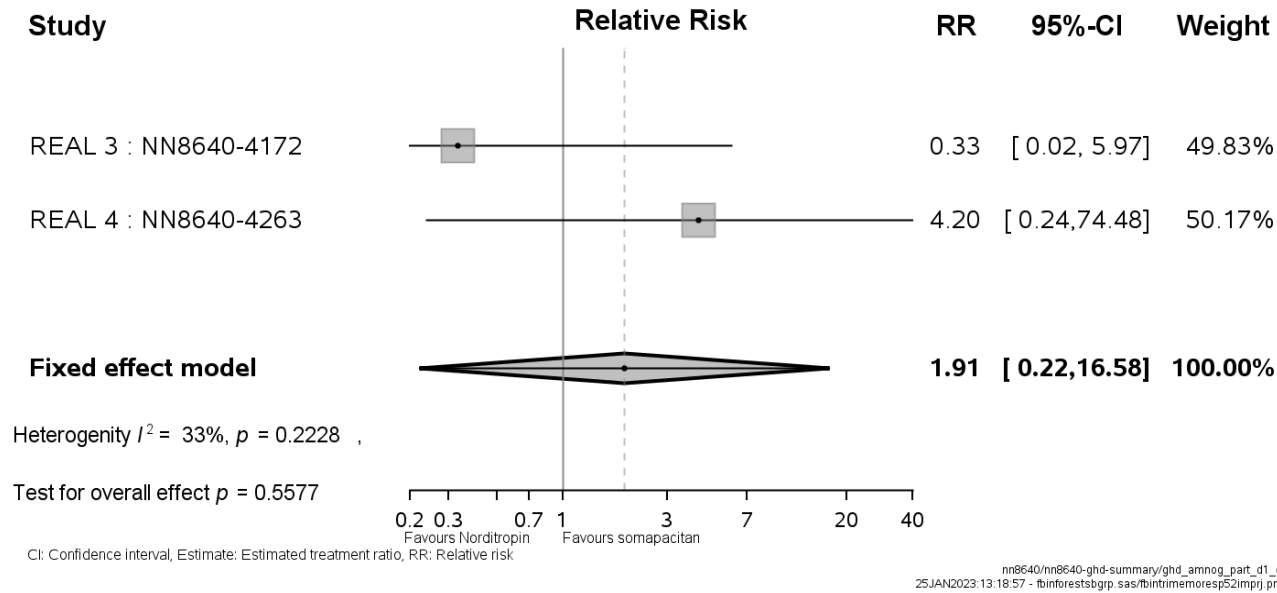
77: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:56 - fbinforesbgrp.sas/fbintrmemoresp52impre.png

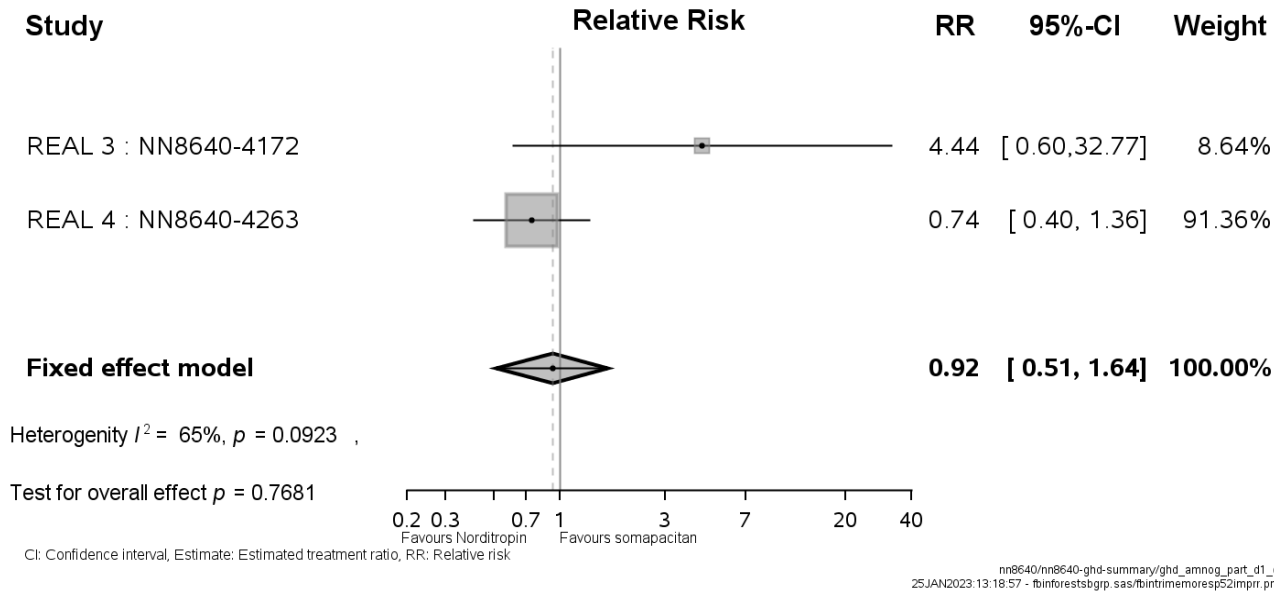
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

78: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



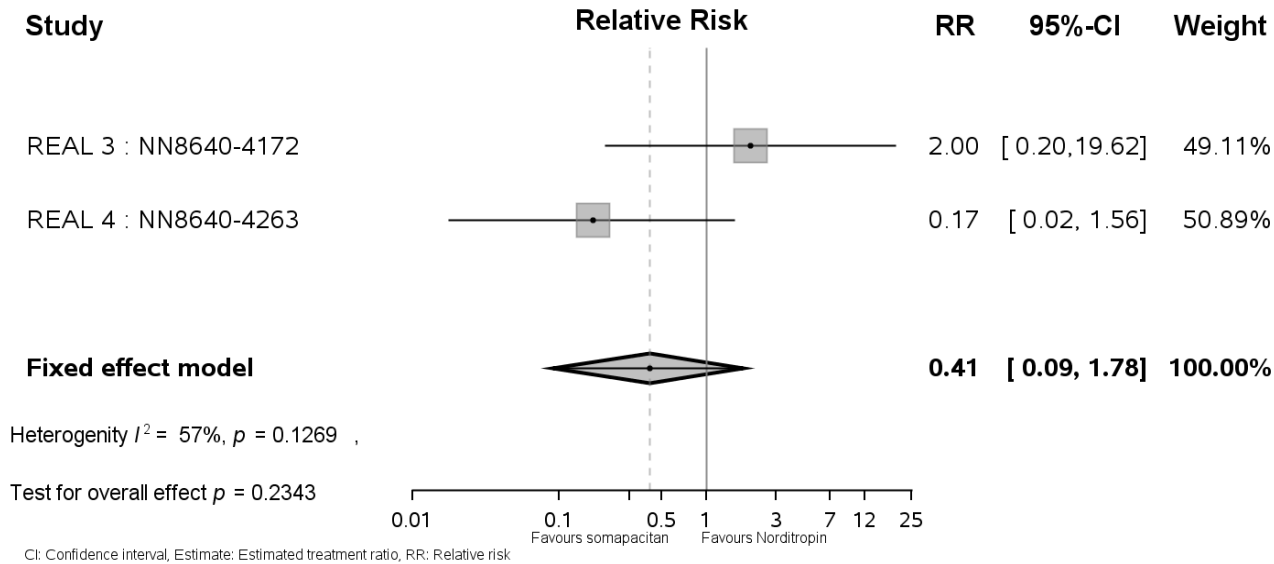
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

79: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

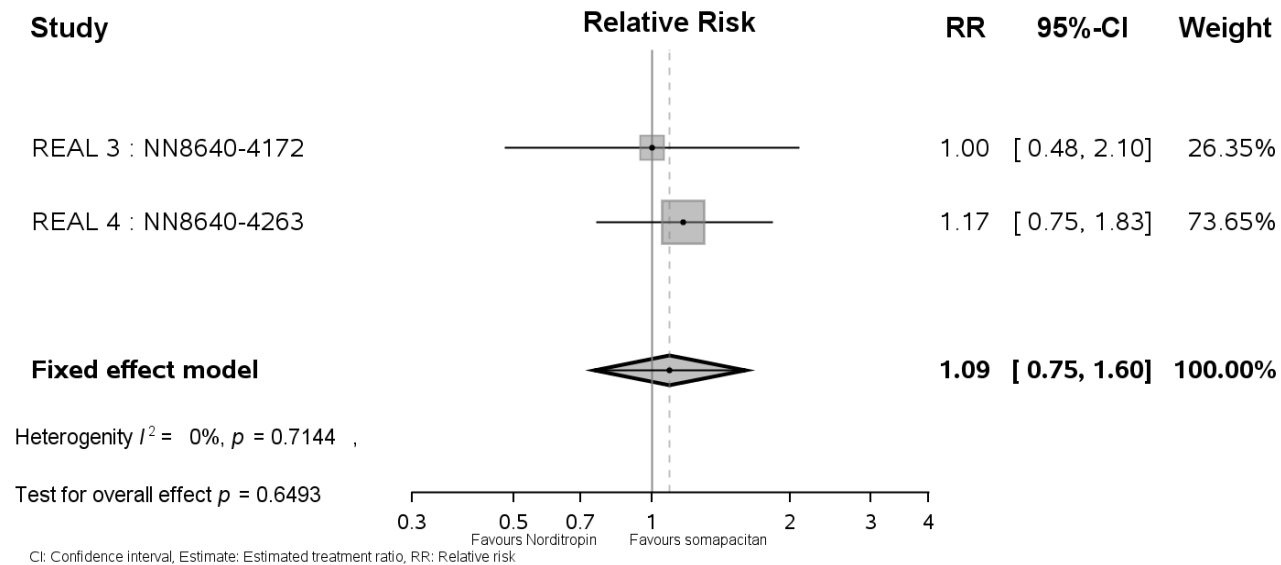
80: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023 13:18:07 - fbinfores.sas/fbintrimeorespforest52worsmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

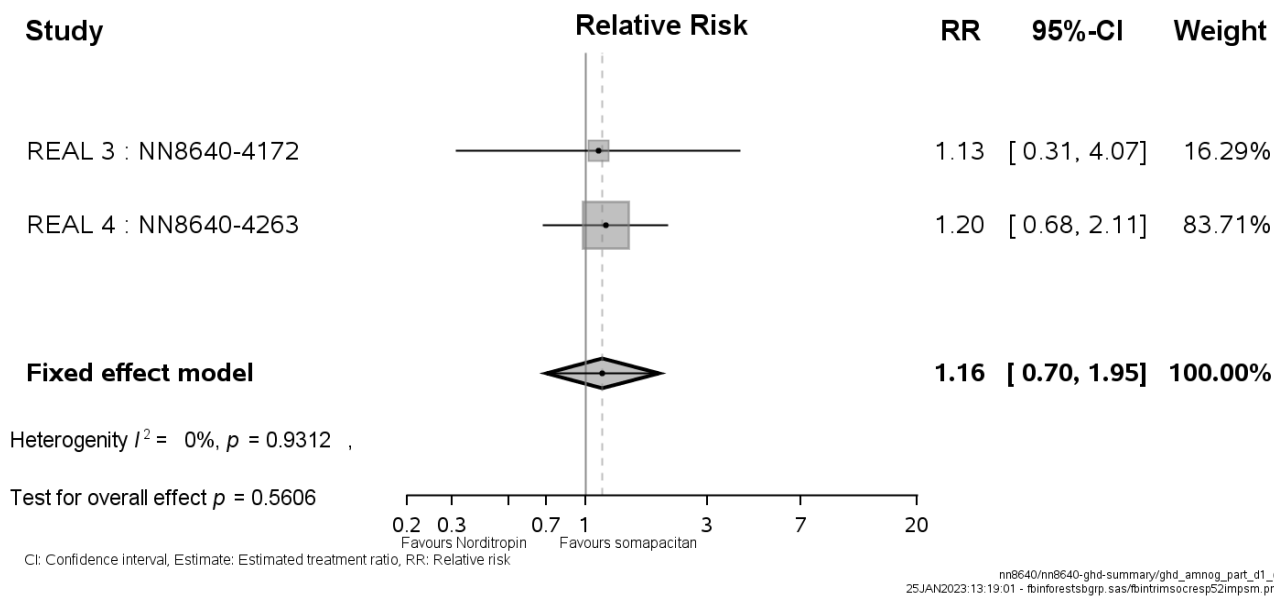
81: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023 13:18:08 - fbinfores.sas/fbintrimsocrespforest52impmeta.png

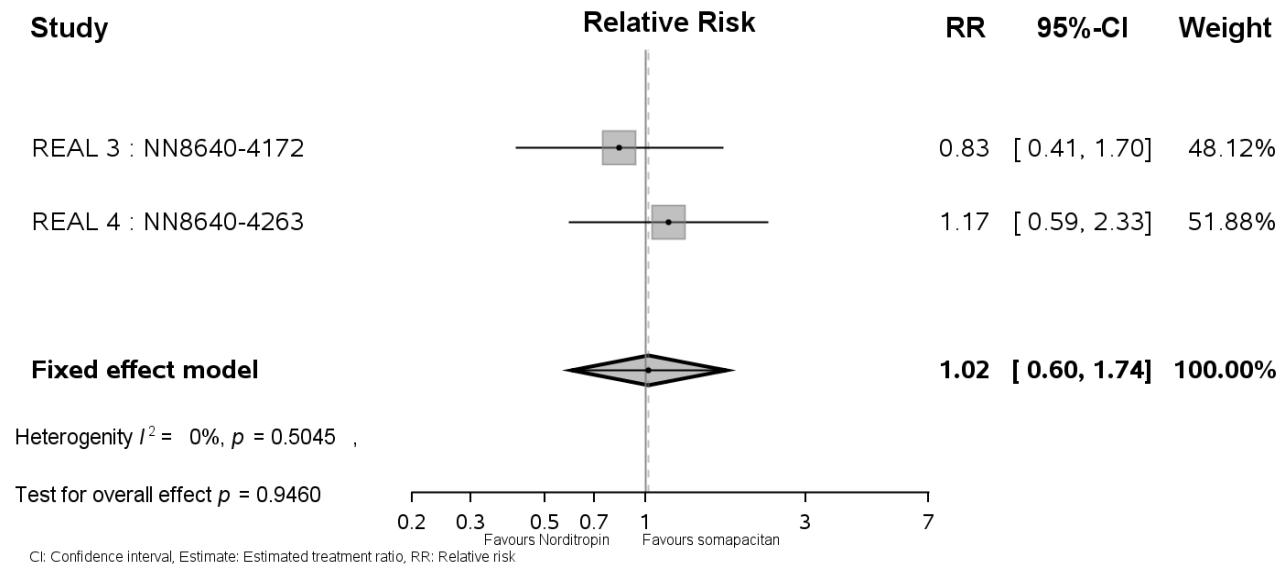
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

82: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

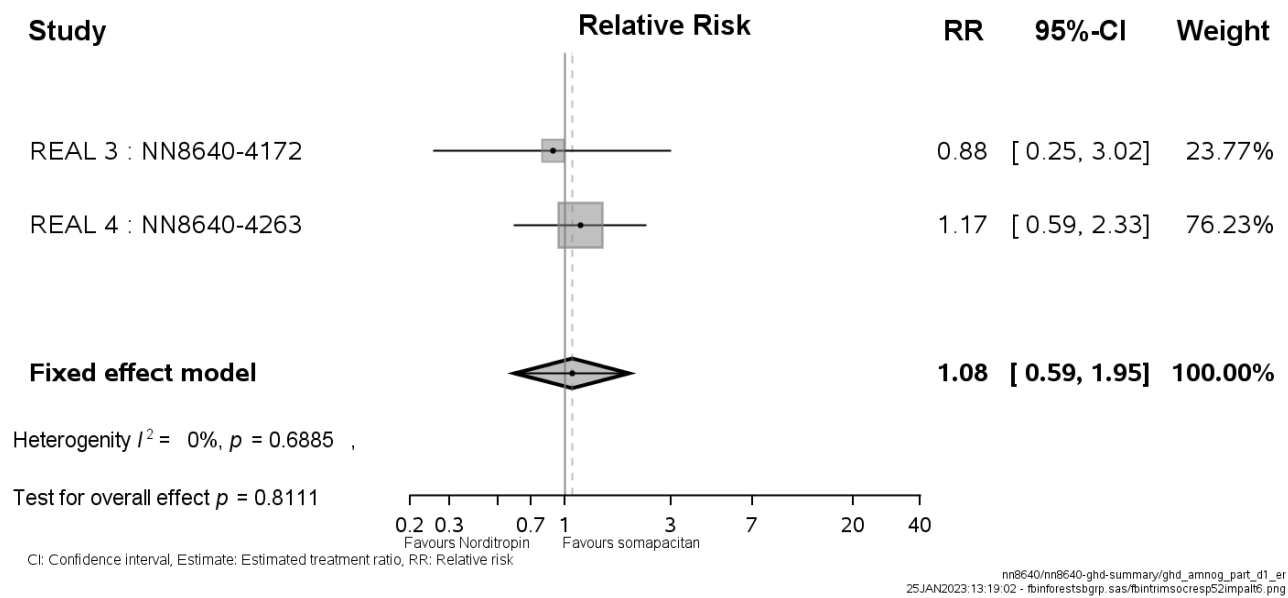
83: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:19:02 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp52impsf.png

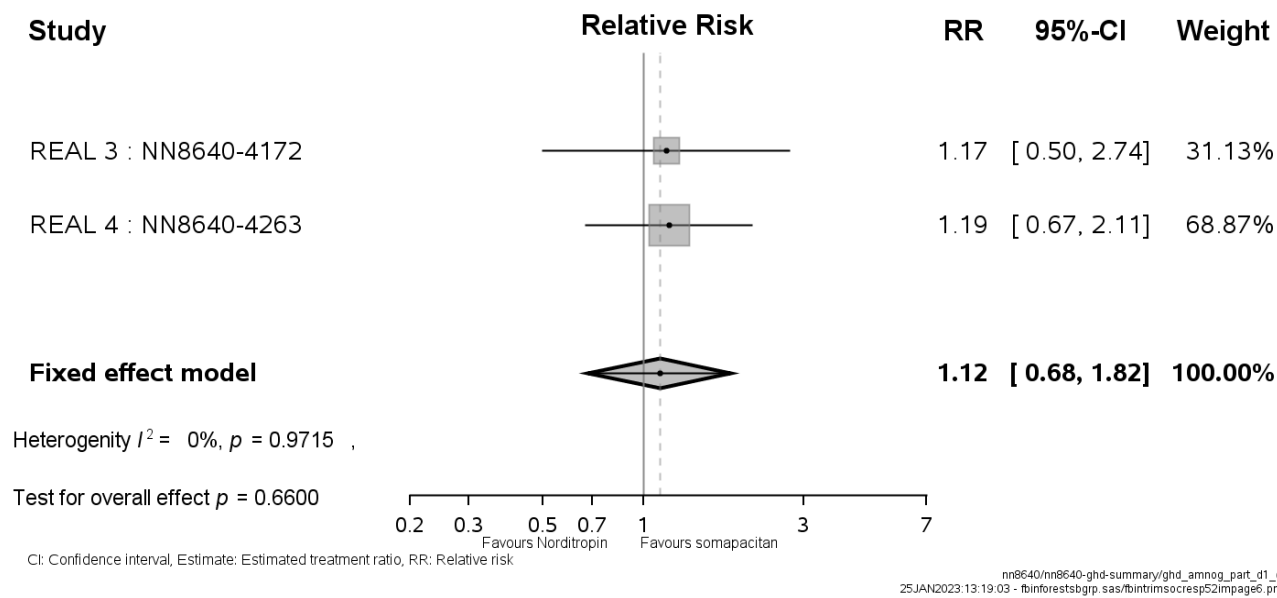
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

84: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



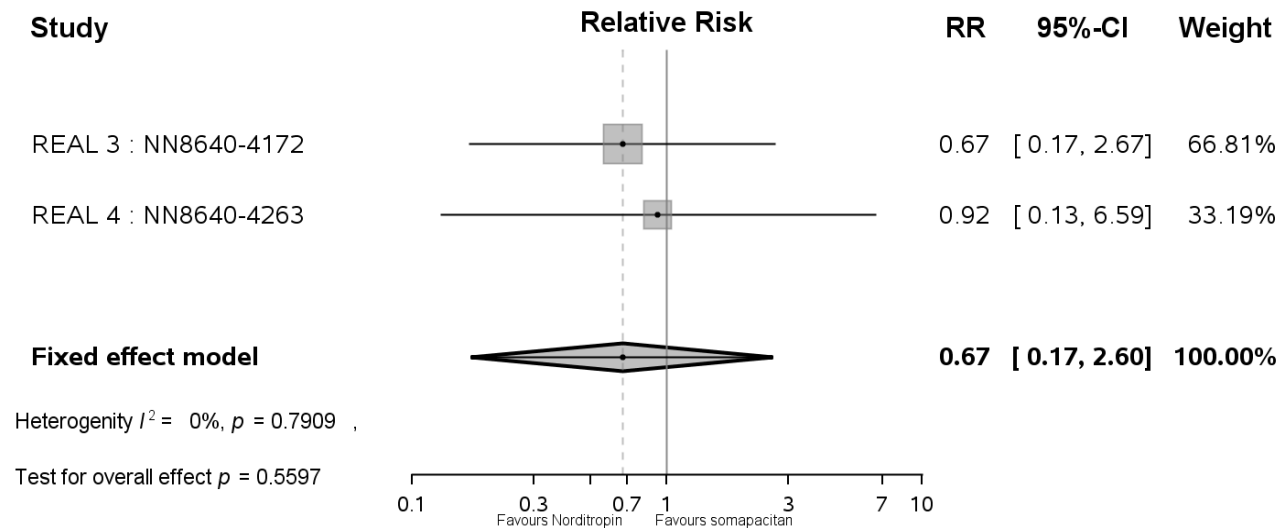
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

85: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >=6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

86: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



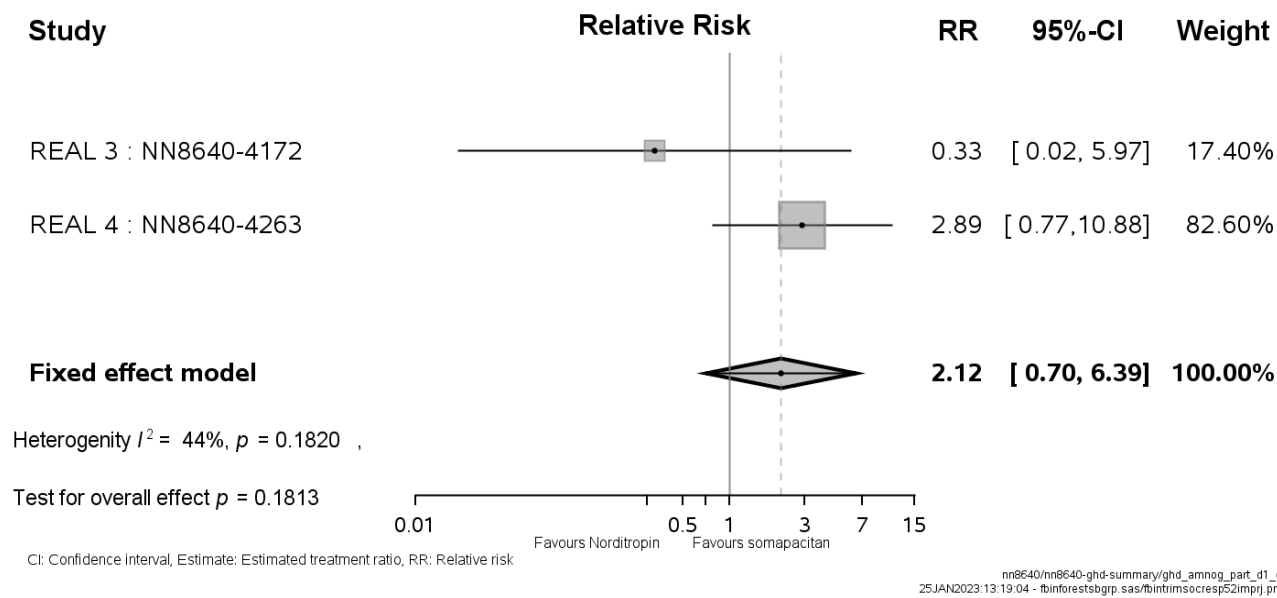
CI: Confidence interval, Estimate: Estimated treatment ratio, RR: Relative risk

**EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25.JAN2023:13:19:04 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp52impre.png

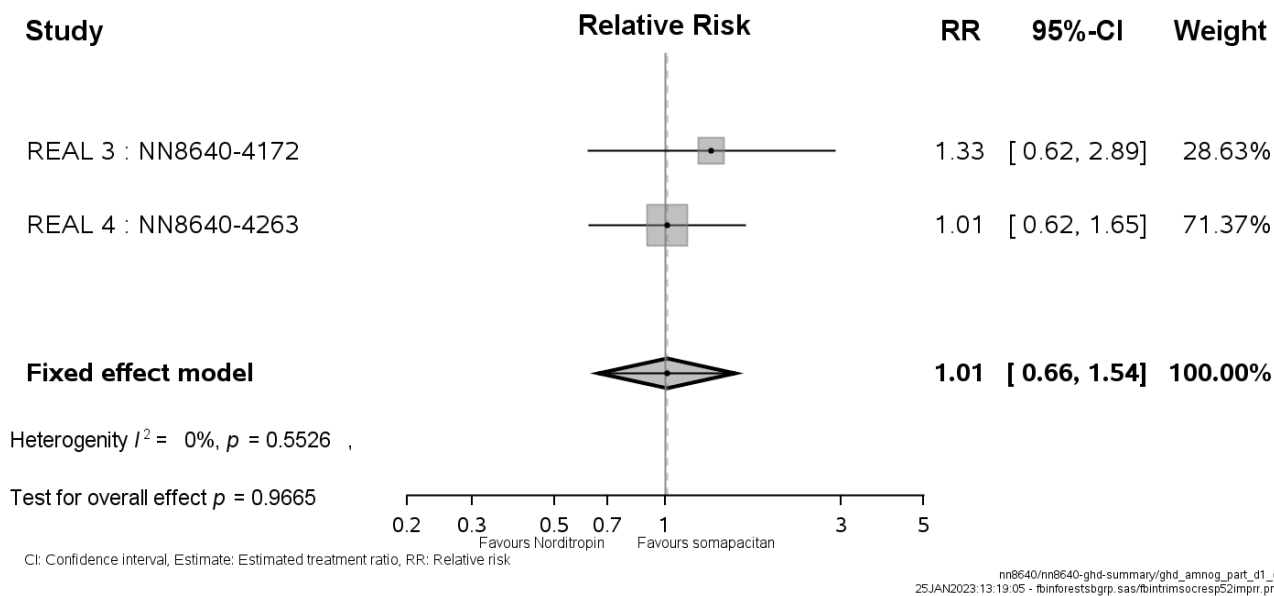
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

87: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



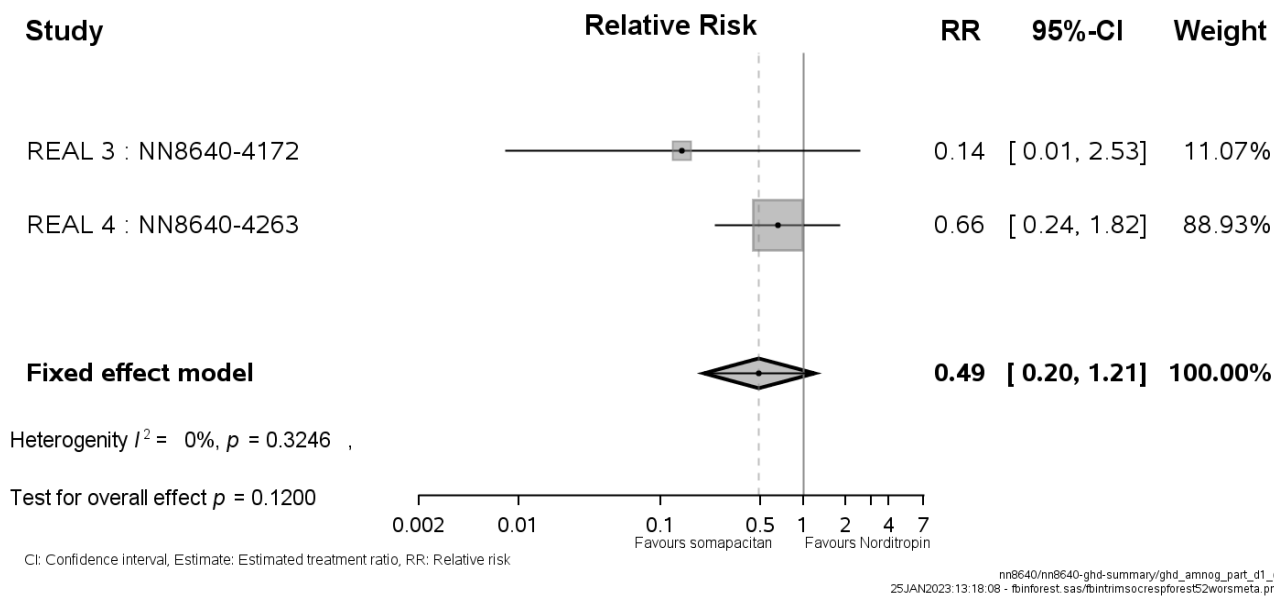
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

88: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



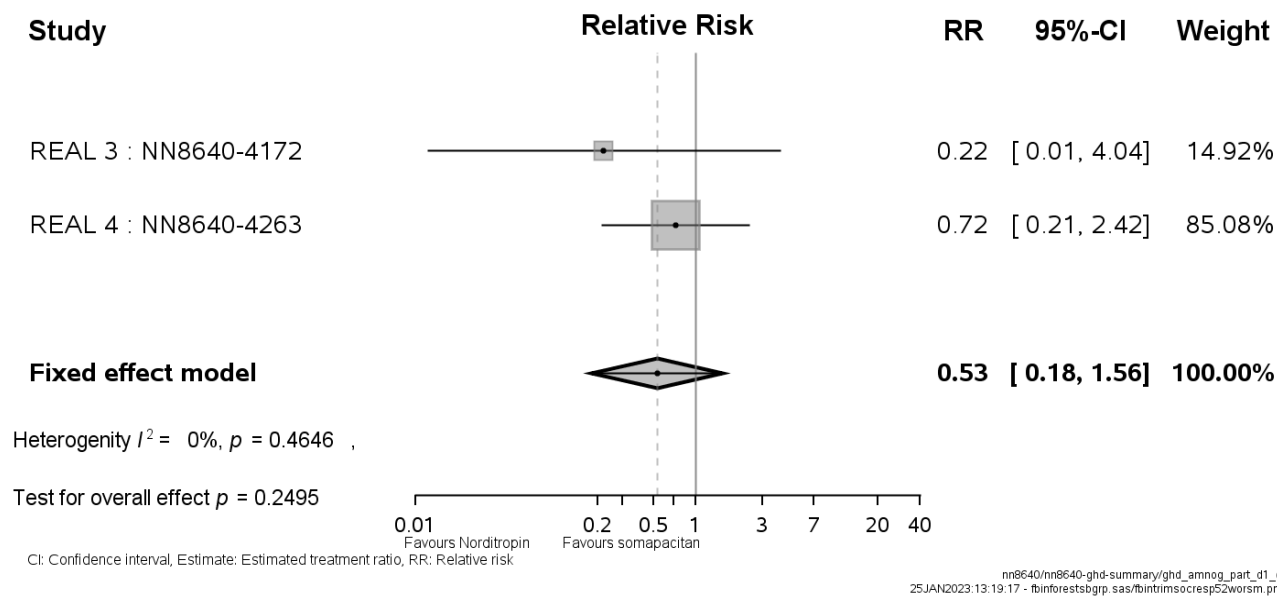
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

89: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



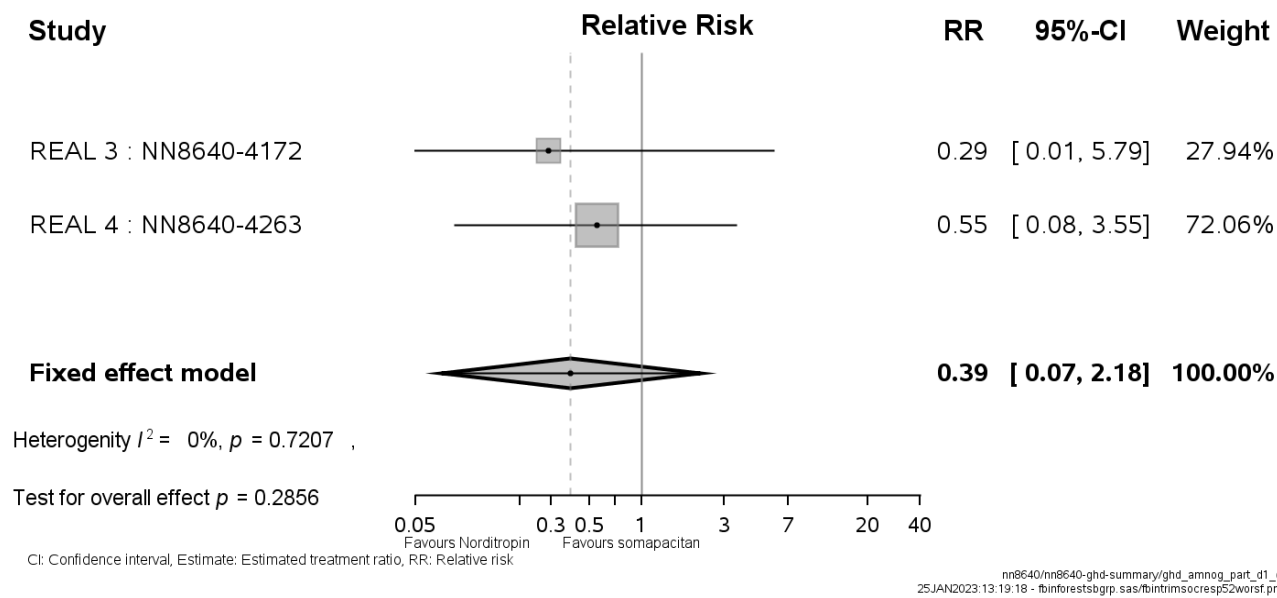
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

90: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



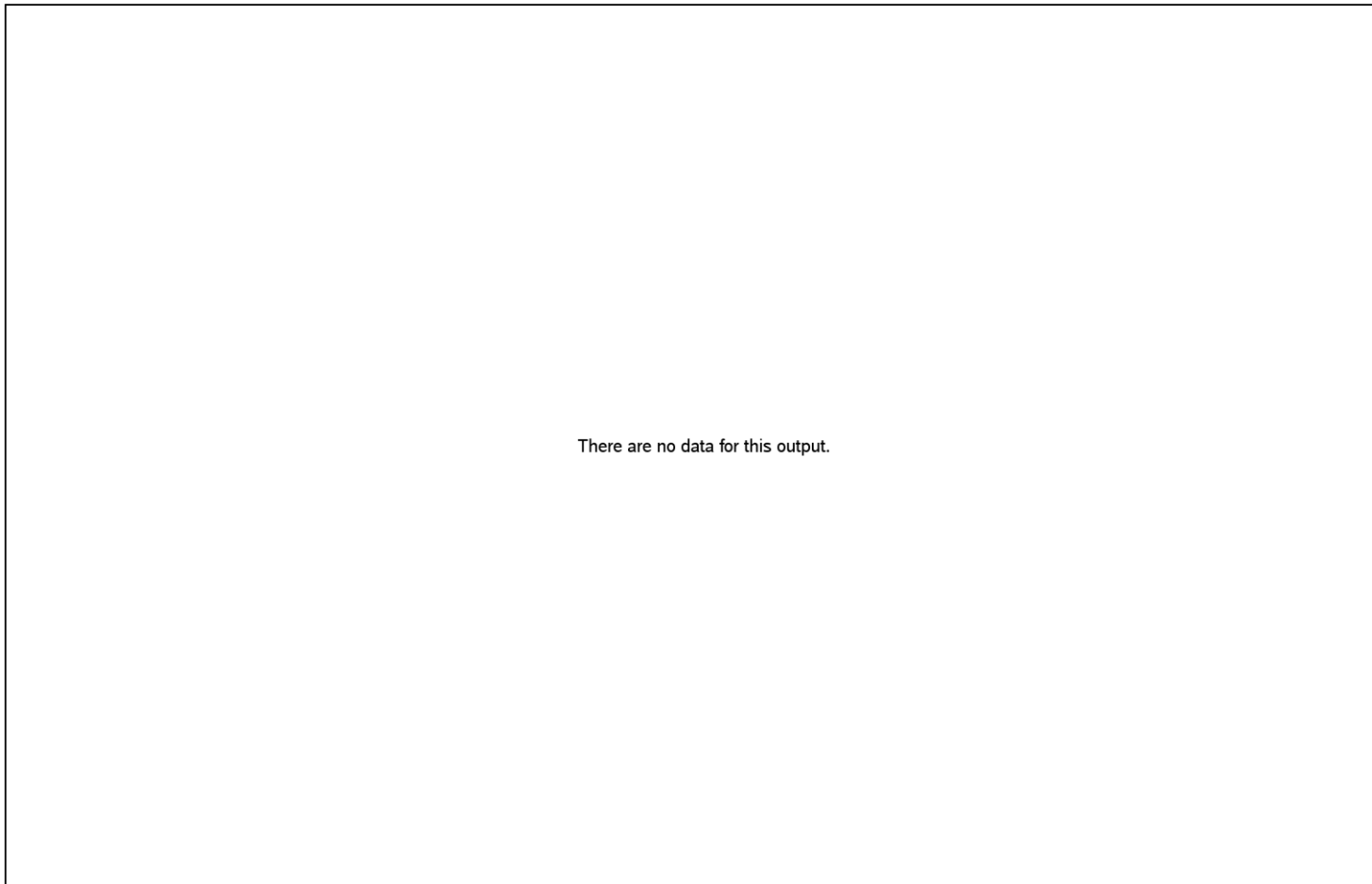
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

91: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

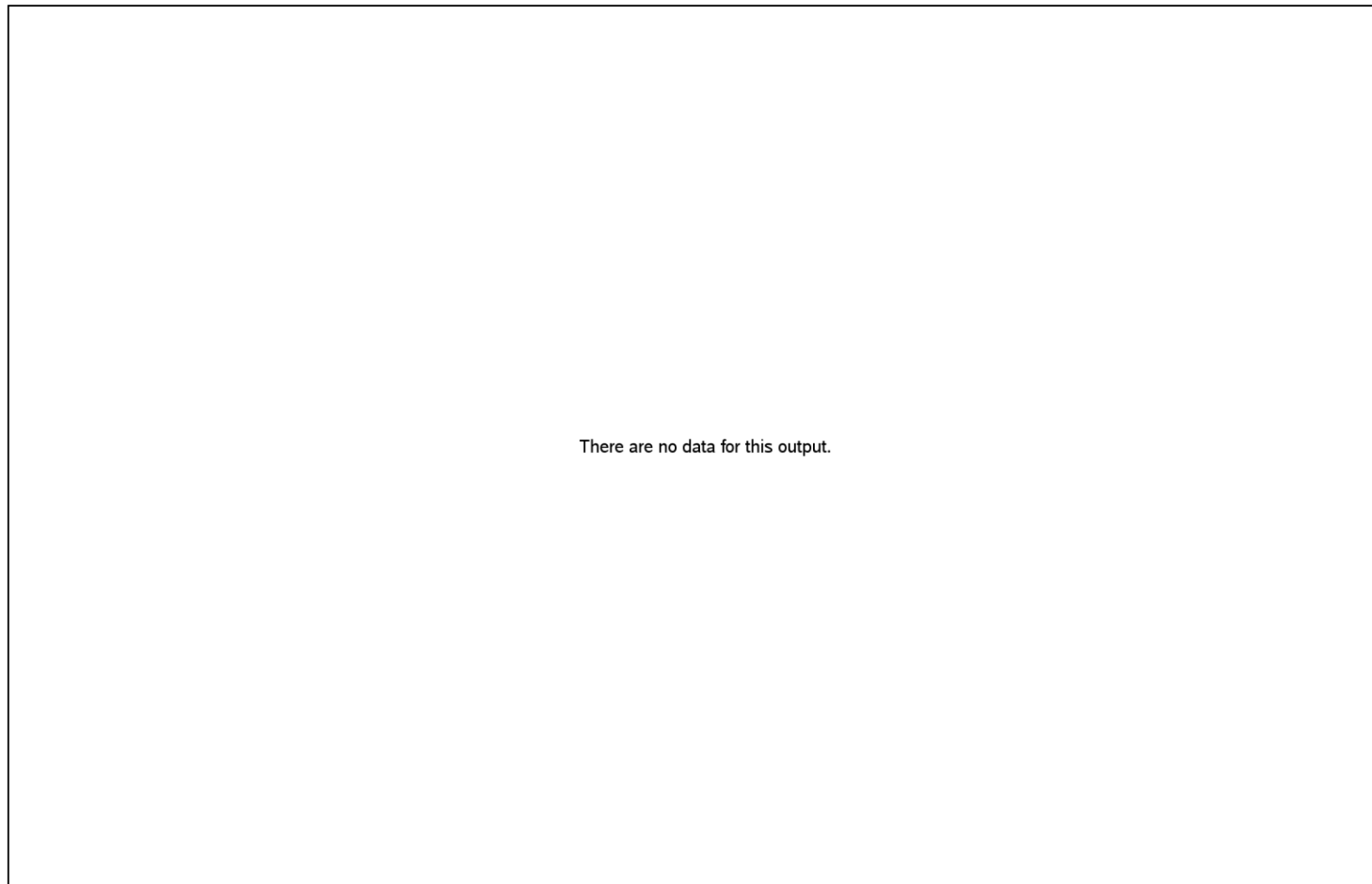
92: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:18 - fbinforestsbgp.sas/fbintrimsocresp52worre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

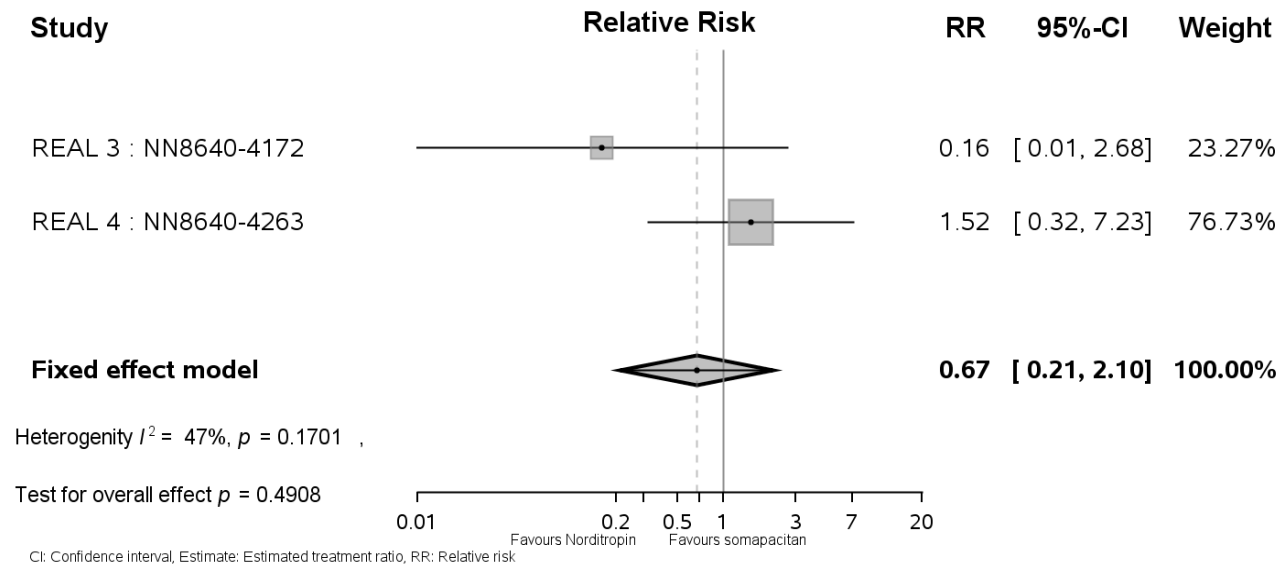
93: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:19 - fbinforestsbgp.sas/fbintrimsocresp52worj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

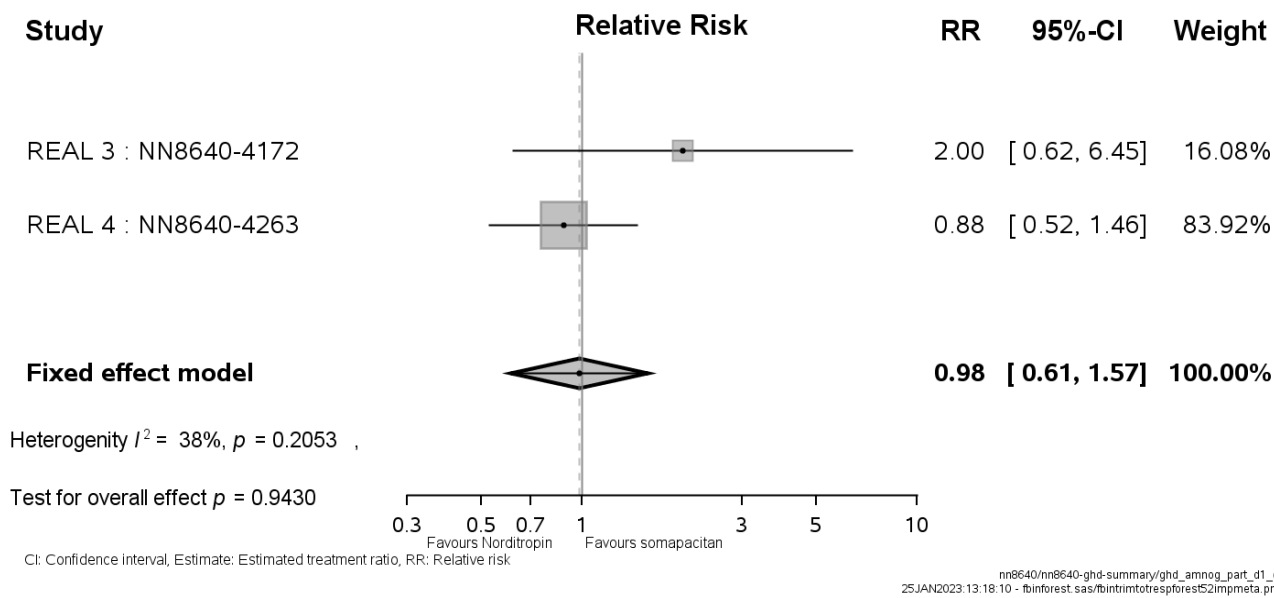
94: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
 25JAN2023:13:19:20 - fbinforesbgrp.sas/fbintrimsocresp52woirr.png

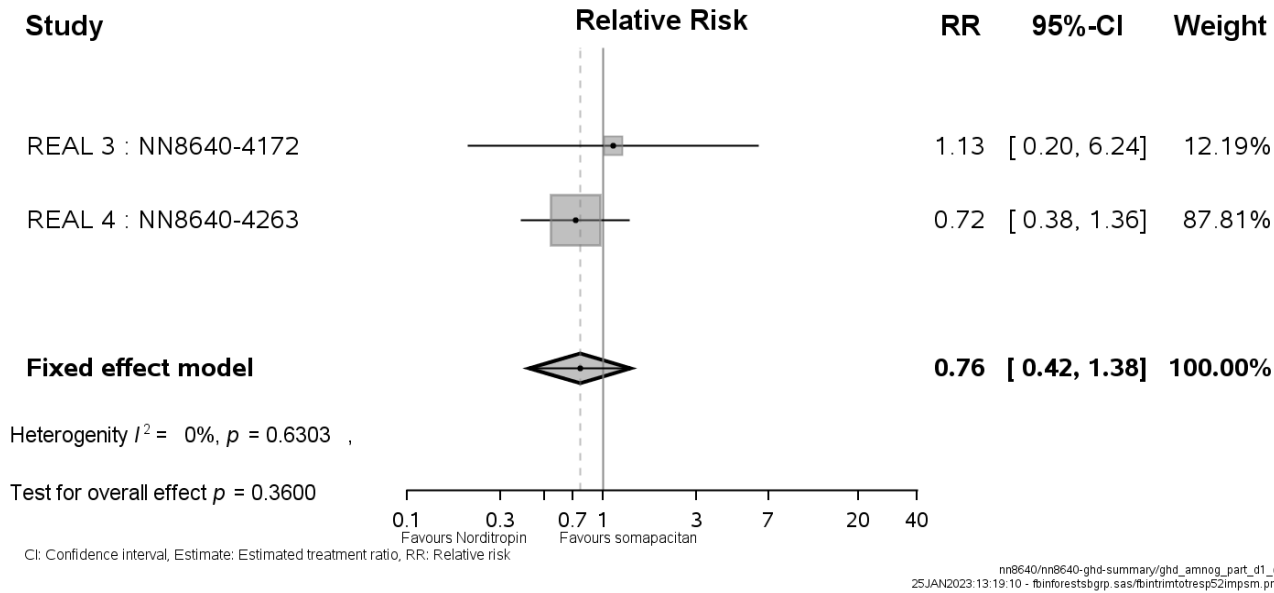
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

95: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



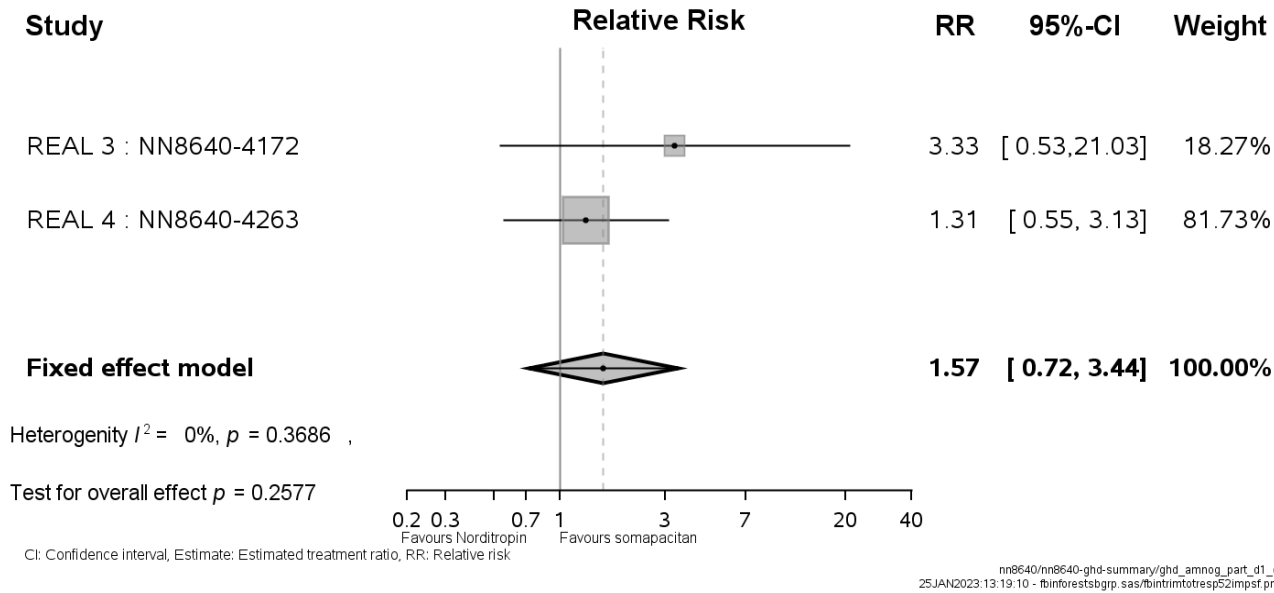
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

96: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



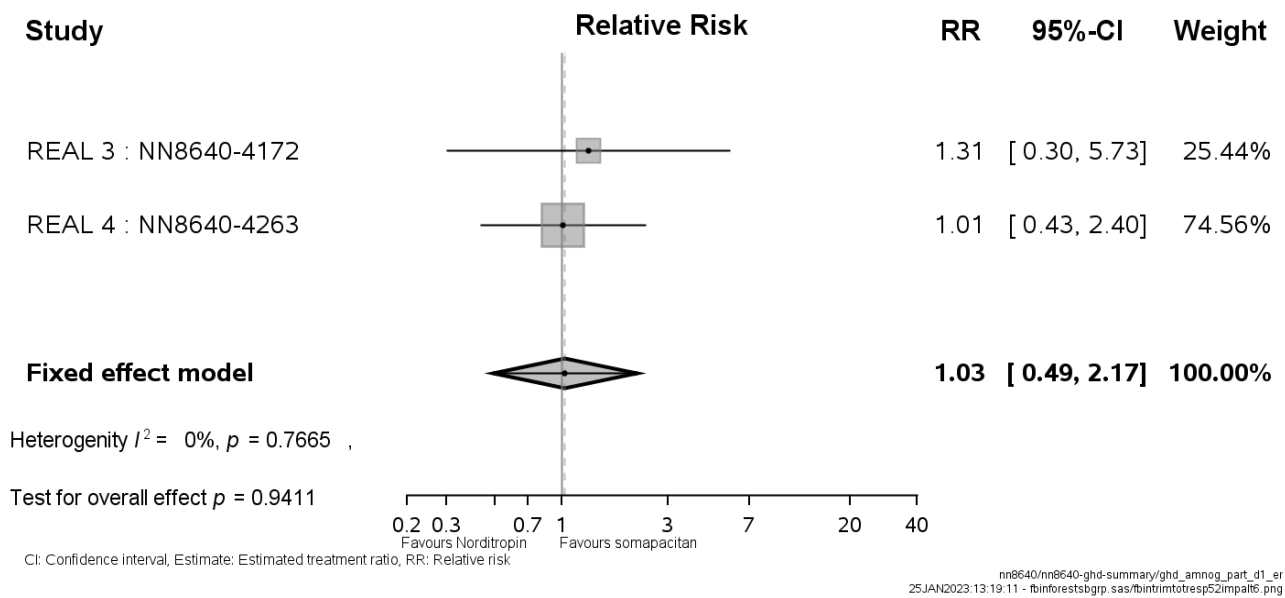
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

97: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



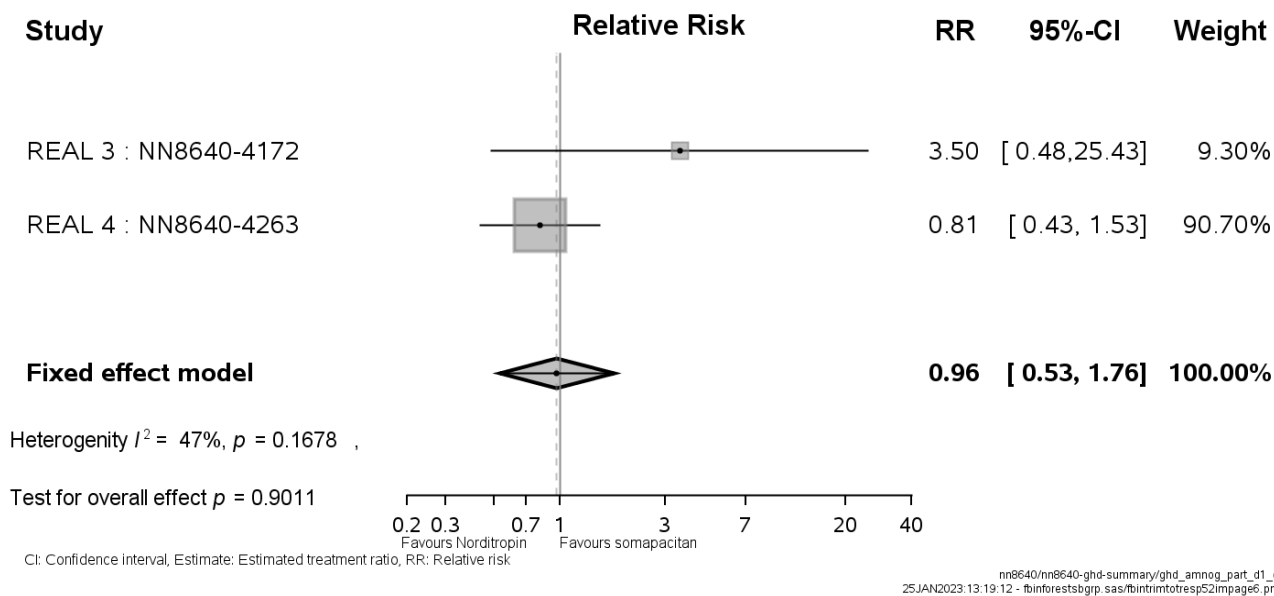
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

98: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - Age group : <6 years - in-trial - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

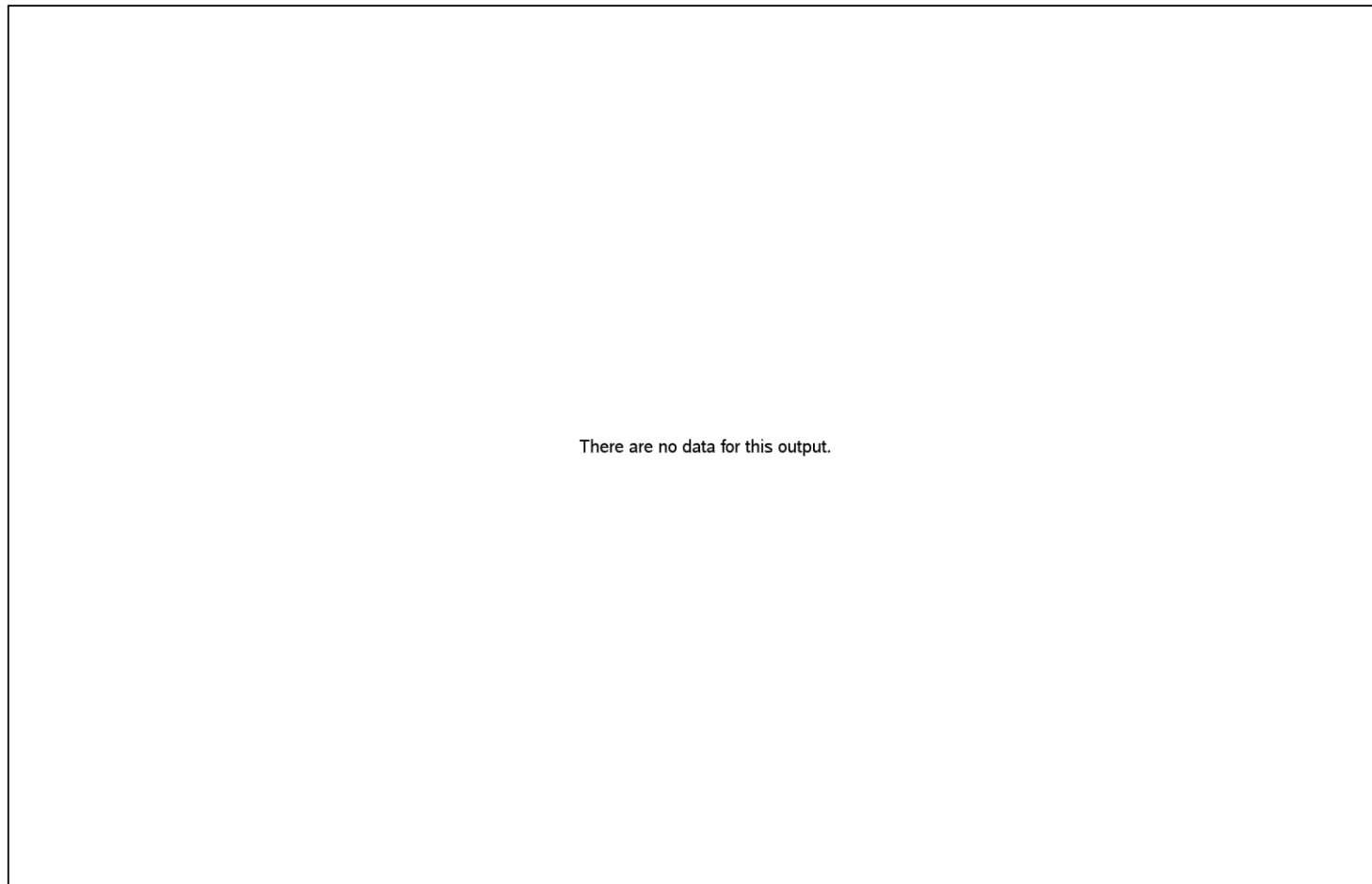
99: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - Age group : >=6 years - in-trial - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

100: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial -

Region : EU - forest plot - full analysis set**

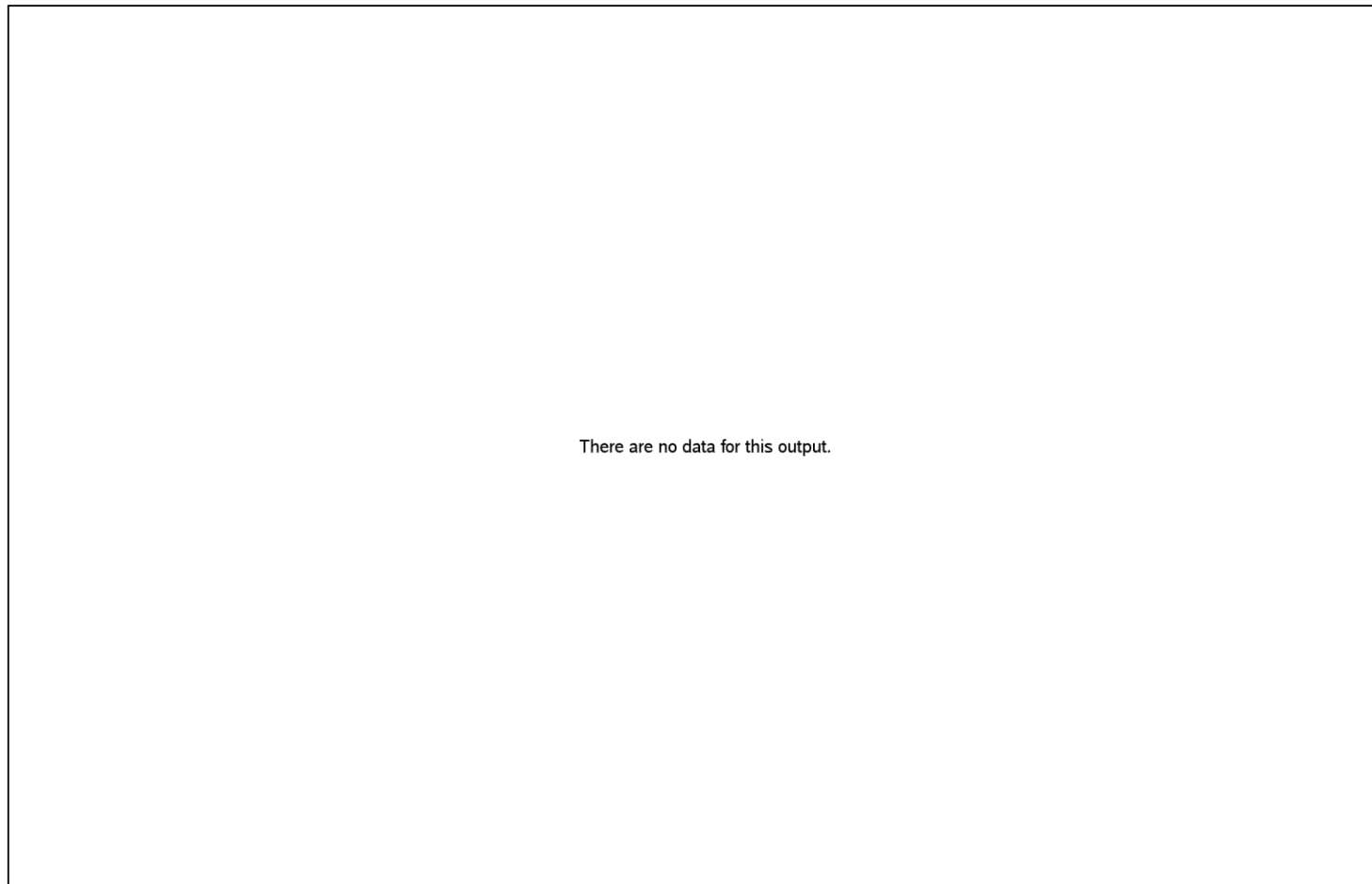


nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:12 - fbinforestsbgp.sas/fbintrintotresp52impre.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

101: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial -

Region : Japan - forest plot - full analysis set

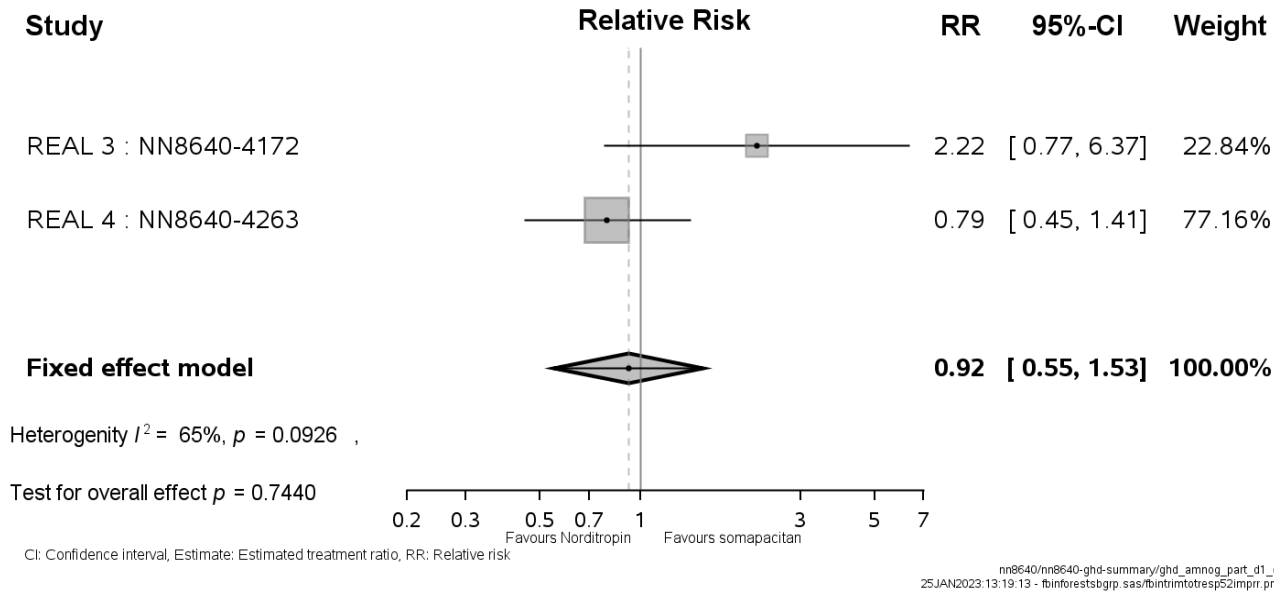


nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023:13:19:13 - fbinforestsbgp.sas/fbintrintotresp52impri.png

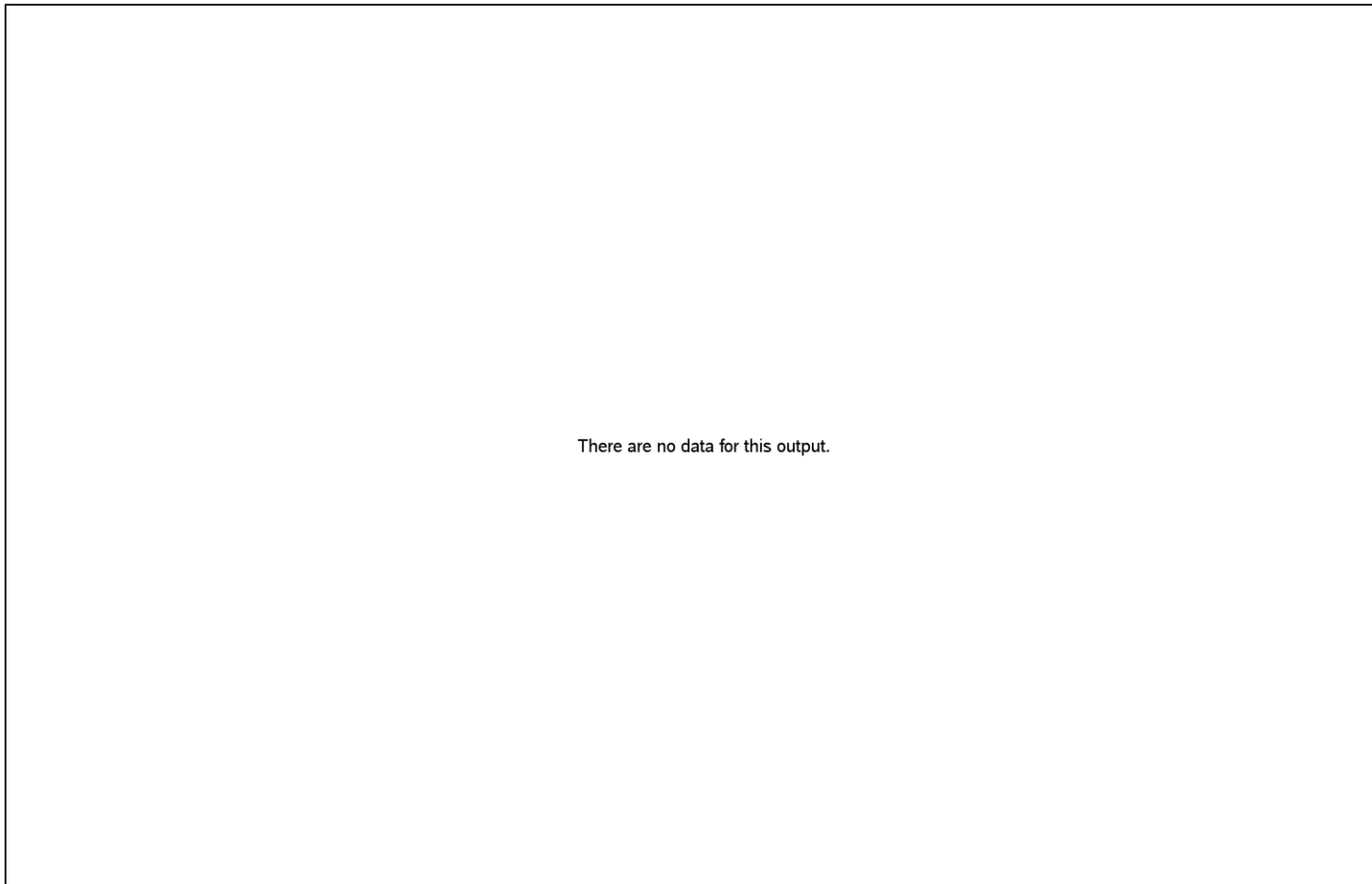
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

102: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - improving by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial -

Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



103: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - responder analysis - worsening by at least 15 % of scale range from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:10 - fbinforest.sas/fbintrmtotrespforest52worsmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

104: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	107 (73.3)	362	82	54 (65.9)	195	1.42 [0.79;2.55]	7.43 [-5.09;19.96]	1.11 [0.93;1.34]	0.2548	
Age group											0.8534
<6 years	72	53 (73.6)	212	40	27 (67.5)	98	1.34 [0.58;3.12]	6.11 [-11.62;23.84]	1.09 [0.84;1.41]	0.5064	
>=6 years	74	54 (73.0)	150	42	27 (64.3)	97	1.50 [0.67;3.38]	8.69 [-8.99;26.36]	1.14 [0.87;1.48]	0.3479	
Sex											0.0901
Female	39	30 (76.9)	100	23	20 (87.0)	64	0.50 [0.12;2.08]	-10.03 [-29.12;9.05]	0.88 [0.70;1.12]	0.3038	
Male	107	77 (72.0)	262	59	34 (57.6)	131	1.89 [0.97;3.68]	14.34 [-0.88;29.55]	1.25 [0.97;1.60]	0.0800	
Region											0.4582
EU**	17	13 (76.5)	82	8	5 (62.5)	38	1.95 [0.32;12.01]	13.97 [-25.17;53.11]	1.22 [0.67;2.23]	0.5085	
Japan	22	15 (68.2)	67	14	11 (78.6)	34	0.58 [0.12;2.78]	-10.39 [-39.39;18.61]	0.87 [0.58;1.29]	0.4820	
Rest of the world	107	79 (73.8)	213	60	38 (63.3)	123	1.63 [0.83;3.22]	10.50 [-4.27;25.26]	1.17 [0.93;1.46]	0.1779	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:26 - tbinmeta.sas/tbinaemeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

105: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - safety analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	146	107 (73.3)	355	82	53 (64.6)	194	1.50 [0.84;2.69]	8.65 [-3.94;21.25]	1.13 [0.94;1.37]	0.1895	
Age group											0.7209
<6 years	72	53 (73.6)	207	40	27 (67.5)	98	1.34 [0.58;3.12]	6.11 [-11.62;23.84]	1.09 [0.84;1.41]	0.5064	
>=6 years	74	54 (73.0)	148	42	26 (61.9)	96	1.66 [0.74;3.72]	11.07 [-6.77;28.90]	1.18 [0.90;1.55]	0.2407	
Sex											0.1825
Female	39	30 (76.9)	96	23	19 (82.6)	63	0.70 [0.19;2.60]	-5.69 [-26.05;14.68]	0.93 [0.72;1.20]	0.5827	
Male	107	77 (72.0)	259	59	34 (57.6)	131	1.89 [0.97;3.68]	14.34 [-0.88;29.55]	1.25 [0.97;1.60]	0.0800	
Region											0.4202
EU**	17	13 (76.5)	78	8	5 (62.5)	38	1.95 [0.32;12.01]	13.97 [-25.17;53.11]	1.22 [0.67;2.23]	0.5085	
Japan	22	15 (68.2)	67	14	11 (78.6)	34	0.58 [0.12;2.78]	-10.39 [-39.39;18.61]	0.87 [0.58;1.29]	0.4820	
Rest of the world	107	79 (73.8)	210	60	37 (61.7)	122	1.75 [0.89;3.45]	12.17 [-2.69;27.02]	1.20 [0.95;1.51]	0.1236	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:26 - tbinmeta.sas/tbinaemilmodmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

106: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - severe by week 52 - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	4 (2.7)	7	82	1 (1.2)	1	2.28 [0.25;20.76]	1.52 [-2.04;5.08]	2.25 [0.26;19.77]	0.4657	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:27 - tbinmeta.sas/tbinaesevmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

107: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	146	29 (19.9)	64	82	12 (14.6)	27	1.45 [0.69;3.02]	5.23 [-4.79;15.25]	1.36 [0.73;2.51]	0.3310	0.0197*
Age group <6 years	72	18 (25.0)	43	40	3 (7.5)	4	4.11 [1.13;14.96]	17.50 [4.59;30.41]	3.33 [1.05;10.63]	0.0418	
>=6 years	74	11 (14.9)	21	42	9 (21.4)	23	0.64 [0.24;1.70]	-6.56 [-21.39;8.26]	0.69 [0.31;1.54]	0.3675	
Sex											0.3442
Female	39	13 (33.3)	28	23	4 (17.4)	10	2.38 [0.67;8.43]	15.94 [-5.48;37.36]	1.92 [0.71;5.18]	0.2001	
Male	107	16 (15.0)	36	59	8 (13.6)	17	1.12 [0.45;2.80]	1.39 [-9.65;12.44]	1.10 [0.50;2.42]	0.8074	
Region											0.0855
EU**	17	9 (52.9)	29	8	1 (12.5)	2	7.88 [0.79;78.67]	40.44 [7.45;73.43]	4.24 [0.64;27.96]	0.1339	
Japan	22	0	0	14	1 (7.1)	1	0.20 [0.01;5.27]	-7.14 [-20.63;6.35]	0.22 [0.01;4.99]	0.3399	
Rest of the world	107	20 (18.7)	35	60	10 (16.7)	24	1.15 [0.50;2.65]	2.02 [-9.95;14.00]	1.12 [0.56;2.24]	0.7447	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:27 - tbinmeta.sas/tbinaeposmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

108: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse events by week 52 - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	7 (4.8)	11	82	3 (3.7)	5	1.33 [0.33;5.27]	1.14 [-4.20;6.48]	1.31 [0.35;4.93]	0.6892	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:27 - tbinmeta.sas/tbinaesemeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

109: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse event - possible or possibly treatment related by week 52 - safety analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	146	1 (0.7)	2	82	0	0	1.70 [0.07;42.23]	0.68 [-0.65;2.02]	1.69 [0.07;41.11]	0.7460	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:27 - tbinmeta.sas/tbinaesaeposprometa.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

110: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to treatment discontinuation by week 52 - safety analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	146	0	0	82	2 (2.4)	2	0.11 [0.01;2.32]	-2.44 [-5.78;0.90]	0.11 [0.01;2.32]	0.1575	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:27 - tbinmeta.sas/tbinaediscmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

111: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to death by week 52 - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	0	0	82	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:28 - tbinmeta.sas/tbinaedeathmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

112: REAL 3 and REAL 4 - Injection site reactions after 52 weeks of treatment - safety analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	146	2 (1.4)	2	82	3 (3.7)	3	0.37 [0.06;2.24]	-2.29 [-6.77;2.19]	0.37 [0.06;2.20]	0.2763	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:28 - tbinmeta.sas/tbinaejnmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

113: REAL 3 and REAL 4 - Medication errors after 52 weeks of treatment - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
Subgroup	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	2 (1.4)	2	82	3 (3.7)	3	0.37 [0.06;2.24]	-2.29 [-6.77;2.19]	0.37 [0.06;2.20]	0.2763	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

p-value interaction: unadjusted p-value for test of no interaction effect (Breslow-Day test for stratified 2x2 contingency tables).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:28 - tbinmeta.sas/tbinmederrmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

114: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - gastrointestinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____				_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n	(%)	E	N	n	(%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)												
146	17	(11.6)	37	82	9	(11.0)	18	1.07 [0.45;2.52]	0.67 [-7.9;9.20]	1.06 [0.50;2.27]	0.8791	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:33 - tbinsocptmeta.sas/tbinaesocgasmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

115: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____ somapacitan _____			_____ Norditropin _____			_____ somapacitan vs. Norditropin _____						p-value
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	int.		
All subjects (total)												
146	25 (17.1)	39	82	12 (14.6)	21	1.21 [0.57;2.55]	2.49 [-7.3;12.3]	1.17 [0.62;2.20]	0.6267			

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:33 - tbinsoptmeta.sas/tbinaesocgenmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

116: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - infections and infestations - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____													_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____										
N				n (%)			E		N			n (%)			E		OR [95%-CI]		RD [95%-CI]		RR [95%-CI]		p-value		p-value int.	
All subjects (total)																										
146				58 (39.7)			108		82			36 (43.9)			74		0.84 [0.49;1.46]		-4.18 [-18;9.18]		0.90 [0.66;1.24]		0.5351			

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:33 - tbinsocptmeta.sas/tbinaesocinmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

117: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - injury, poisoning and procedural complications - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	18 (12.3)	23	82	4 (4.9)	5	2.74 [0.90;8.40]	7.45 [0.37;14.5]	2.53 [0.89;7.22]	0.0832		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:34 - tbinsocptmeta.sas/tbinaesocinjmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

118: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - musculoskeletal and connective tissue disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	17 (11.6)	26	82	5 (6.1)	9	2.03 [0.72;5.72]	5.55 [-1.8;12.9]	1.91 [0.73;4.99]	0.1865		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:34 - tbinsoptmeta.sas/tbinaesocmuscmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

119: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - nervous system disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	19 (13.0)	26	82	8 (9.8)	14	1.38 [0.58;3.32]	3.26 [-5.2;11.7]	1.33 [0.61;2.91]	0.4694		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:34 - tbinsocptmeta.sas/tbinaesocnermeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

120: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - respiratory, thoracic and mediastinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	17 (11.6)	25	82	7 (8.5)	10	1.41 [0.56;3.56]	3.11 [-4.9;11.1]	1.36 [0.59;3.15]	0.4676		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:34 - tbinsoptmeta.sas/tbinaesocrespmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

121: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - skin and subcutaneous tissue disorder - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	19 (13.0)	25	82	7 (8.5)	8	1.60 [0.64;3.99]	4.48 [-3.7;12.6]	1.52 [0.67;3.47]	0.3155		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:34 - tbinsoptmeta.sas/tbinaesocskinmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

122: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - headache - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	16 (11.0)	22	82	6 (7.3)	11	1.56 [0.59;4.15]	3.64 [-3.9;11.2]	1.50 [0.61;3.68]	0.3782		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:35 - tbinsocptmeta.sas/tbinaeptheadmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

123: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____					
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.	
All subjects (total)											
146	18 (12.3)	30	82	9 (11.0)	18	1.14 [0.49;2.67]	1.35 [-7.3;9.97]	1.12 [0.53;2.39]	0.7622		

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:35 - tbinsoptmeta.sas/tbinaeptnasmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

124: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pain in extremity - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

_____somapacitan_____			_____Norditropin_____			_____somapacitan vs. Norditropin_____				
N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)										
146	13 (8.9)	18	82	2 (2.4)	4	3.91 [0.86;17.8]	6.47 [0.77;12.2]	3.65 [0.84;15.8]	0.0830	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:35 - tbinsocptmeta.sas/tbinaeptpainmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

125: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pyrexia - analysis of 2x2 tables - safety analysis set

	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	RR [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	146	11 (7.5)	15	82	7 (8.5)	12	0.87 [0.32;2.35]	-1.00 [-8.4;6.41]	0.88 [0.36;2.19]	0.7875	

N: Number of subjects in the analysis set, E: Number of events, %: proportion of subjects with at least one event, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated, p-value int.: p-value interaction

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing ratio of proportions (RR) from 2x2 contingency table (Wald test).

The relative risk, odds ratio and risk difference estimates and confidence limits were derived based on a non-parametric analysis (2x2 contingency tables) of the binary response (had an event in the in-trial period or not). To calculate odds ratio and relative risks in the event of zero cells, the correction value of 0.5 was added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:35 - tbinsocptmeta.sas/tbinaeptpyremeta.txt

126: REAL 3 and REAL 4 - adverse events leading to treatment discontinuation by system organ class and preferred term - overview - safety analysis set

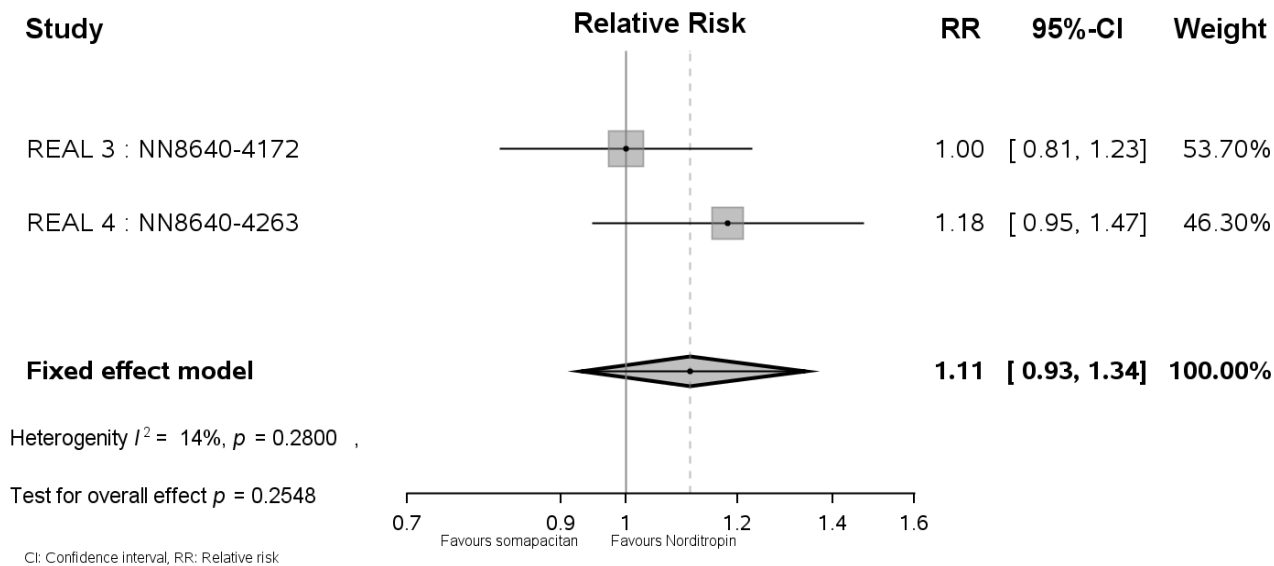
	Norditropin				somapacitan			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of Subjects	82				146			
Observation Time (years)	82.0				147.9			
All adverse events	2 (2.4)		2	2.4	0			
Immune system disorders	1 (1.2)		1	1.2	0			
Drug hypersensitivity	1 (1.2)		1	1.2	0			
Renal and urinary disorders	1 (1.2)		1	1.2	0			
Nephrotic syndrome	1 (1.2)		1	1.2	0			

%, Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:24 - taesocptmeta.sas/tbinaediscsocptmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

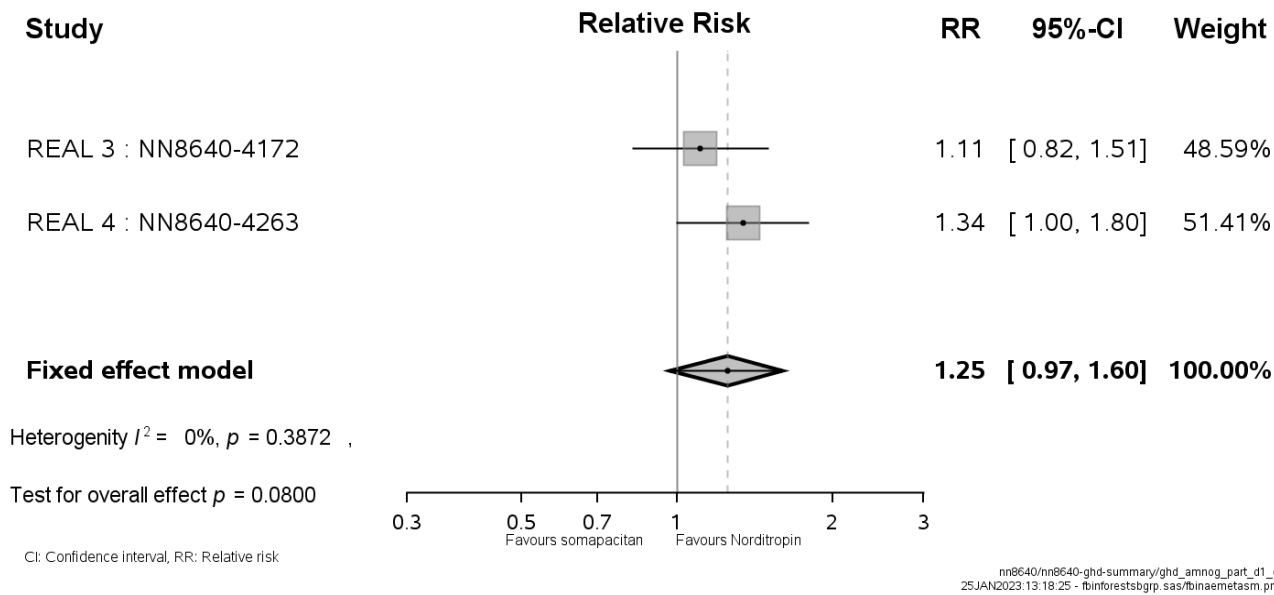
127: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023 13:18:11 - tbinfores.sas/tbinaemeta.png

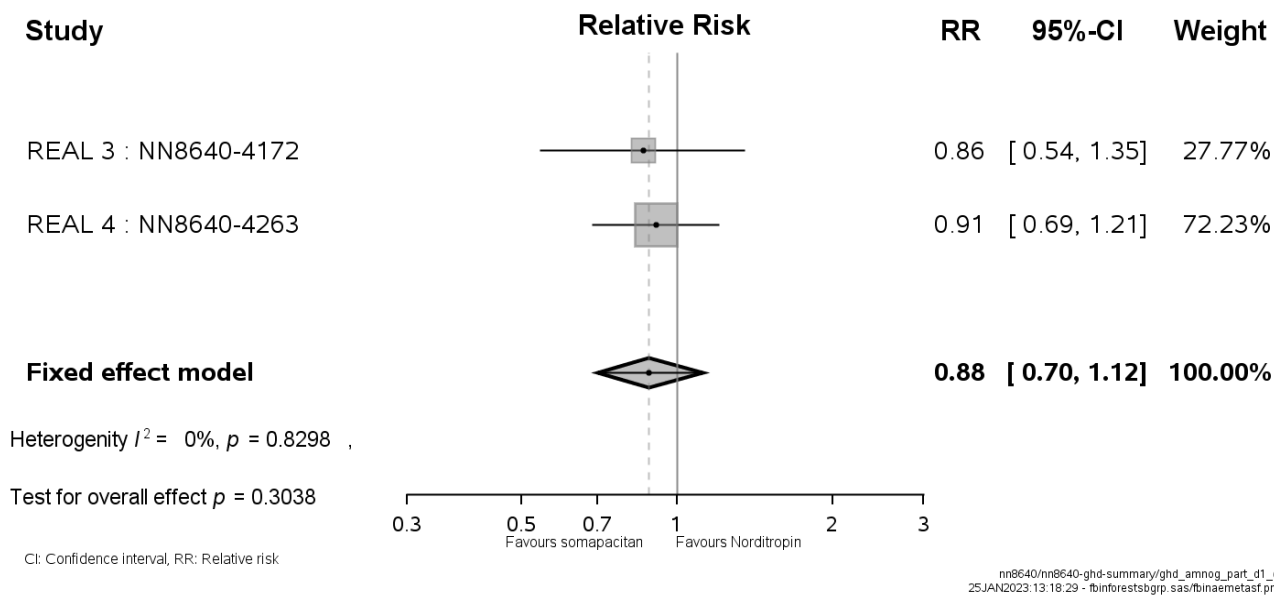
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

128: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set



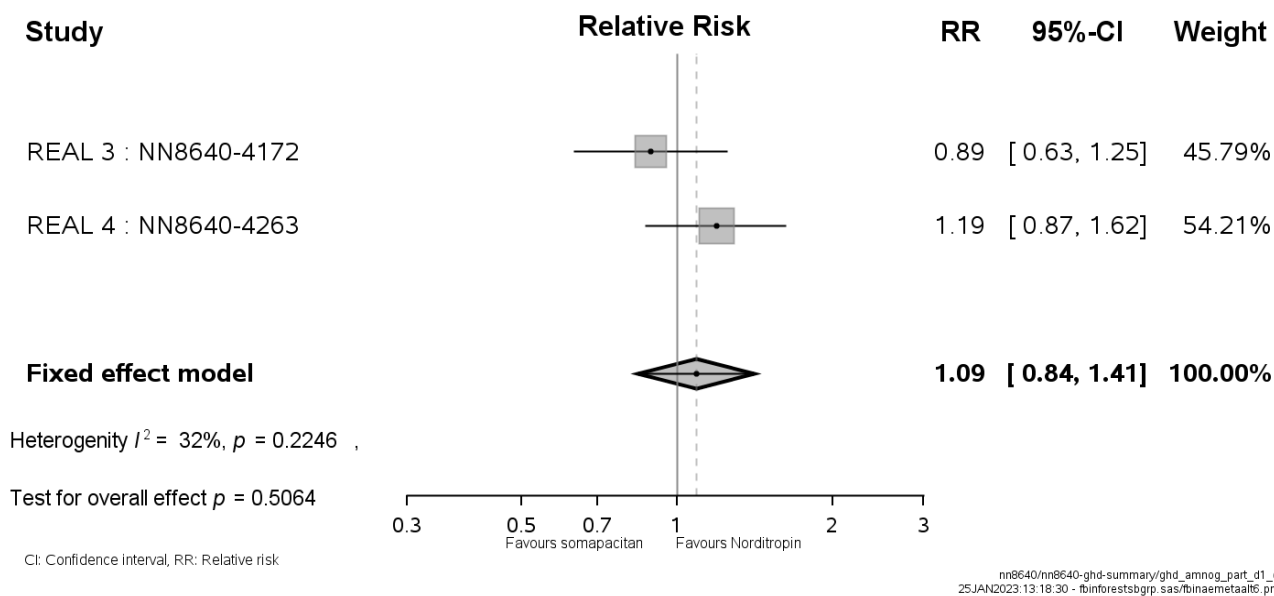
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

129: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set



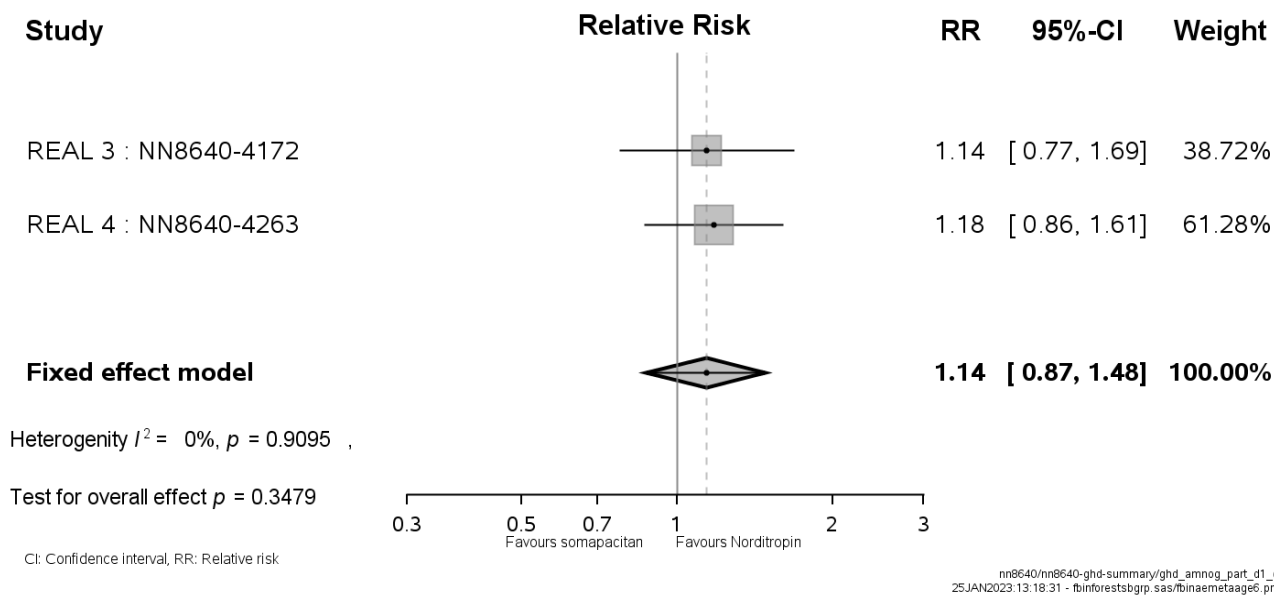
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

130: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set

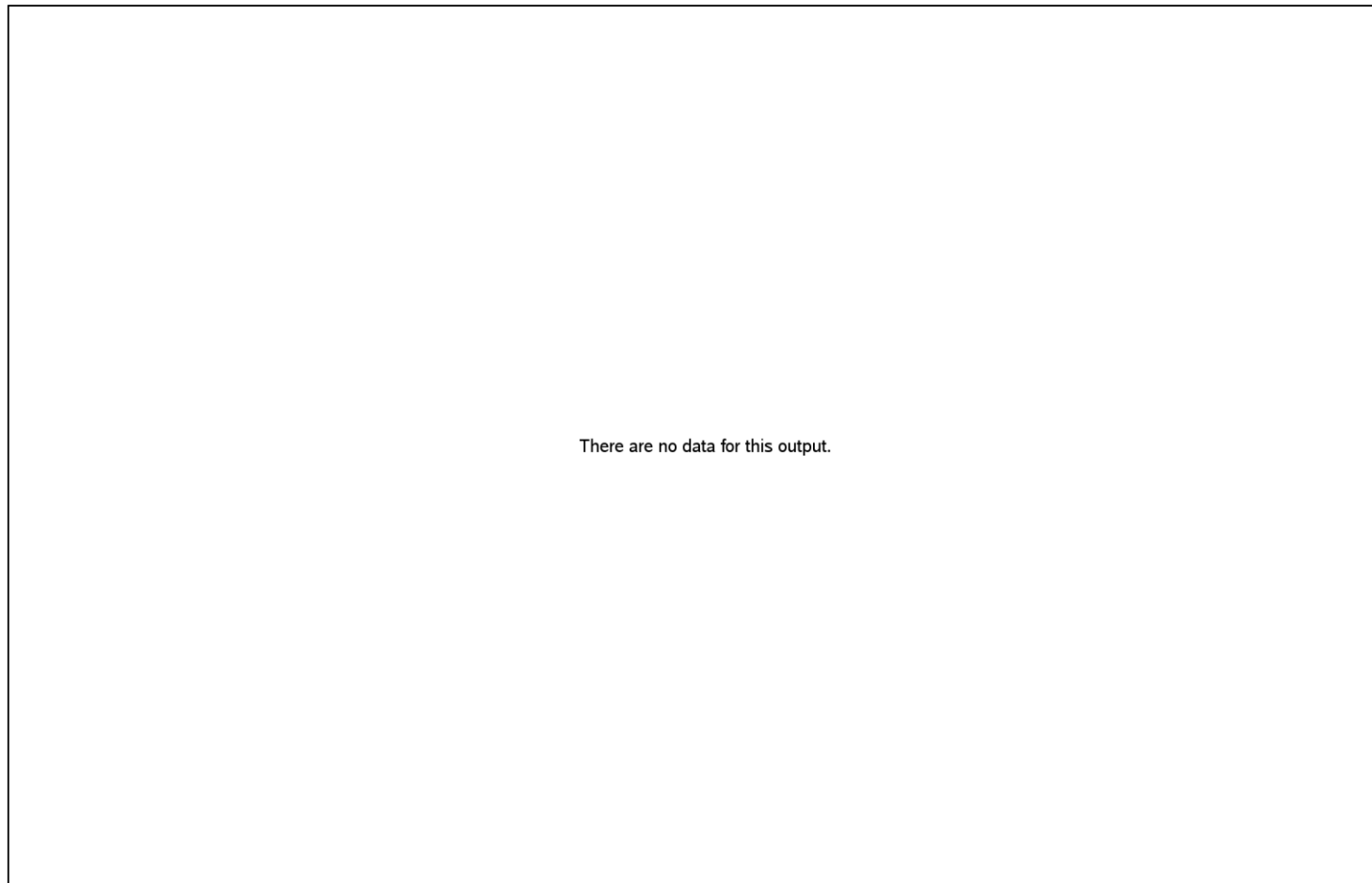


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

131: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Age group : >=6 years - forest plot - safety analysis set

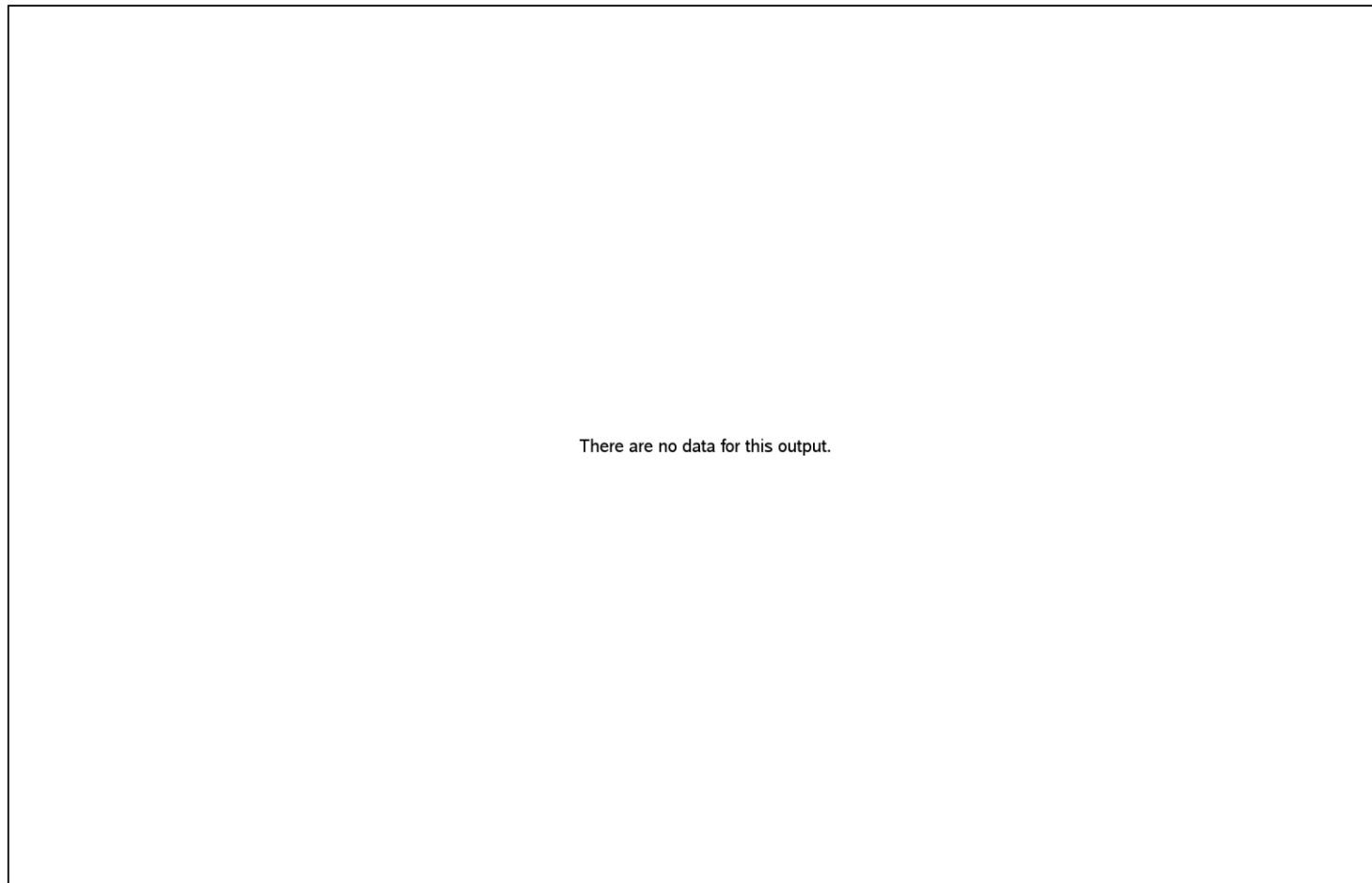


132: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : EU - forest plot - safety analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023:13:18:31 - fbinforesbgrp.sas/fbinaemetare.png

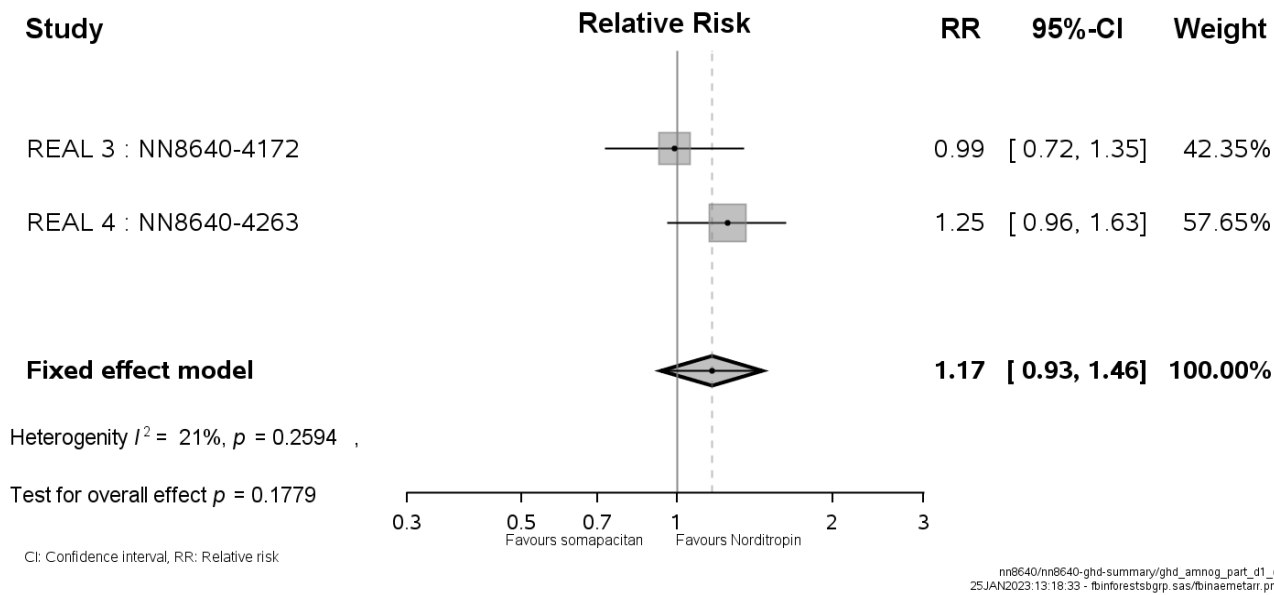
133: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:32 - fbinforesbgrp.sas/fbinaemetarj.png

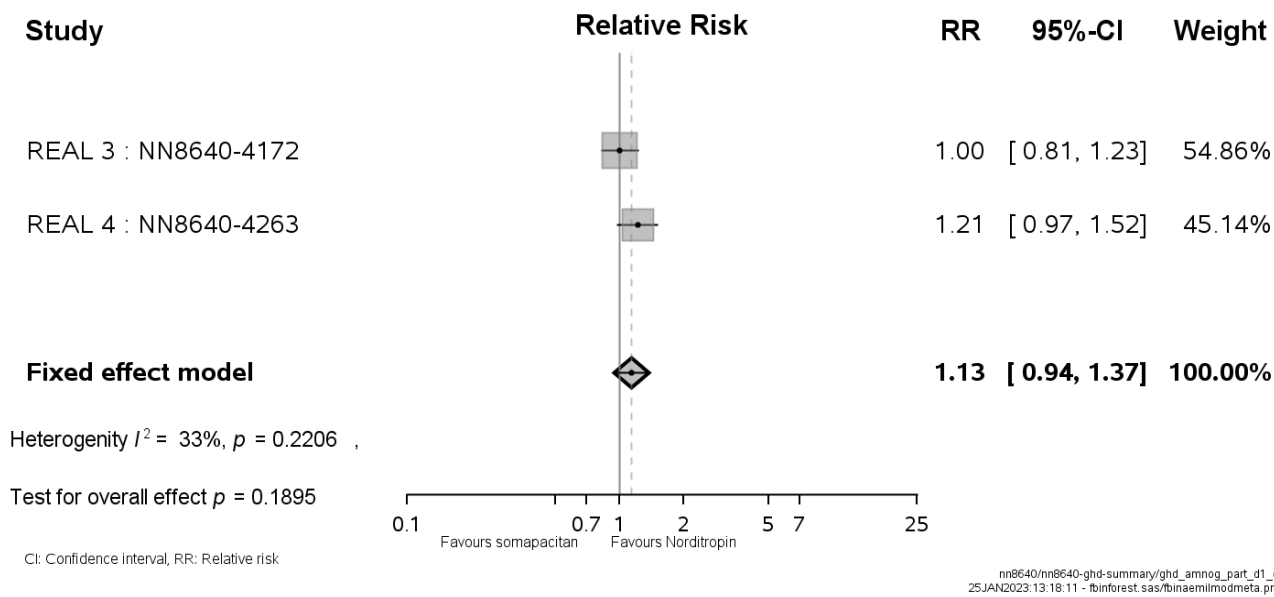
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

134: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set



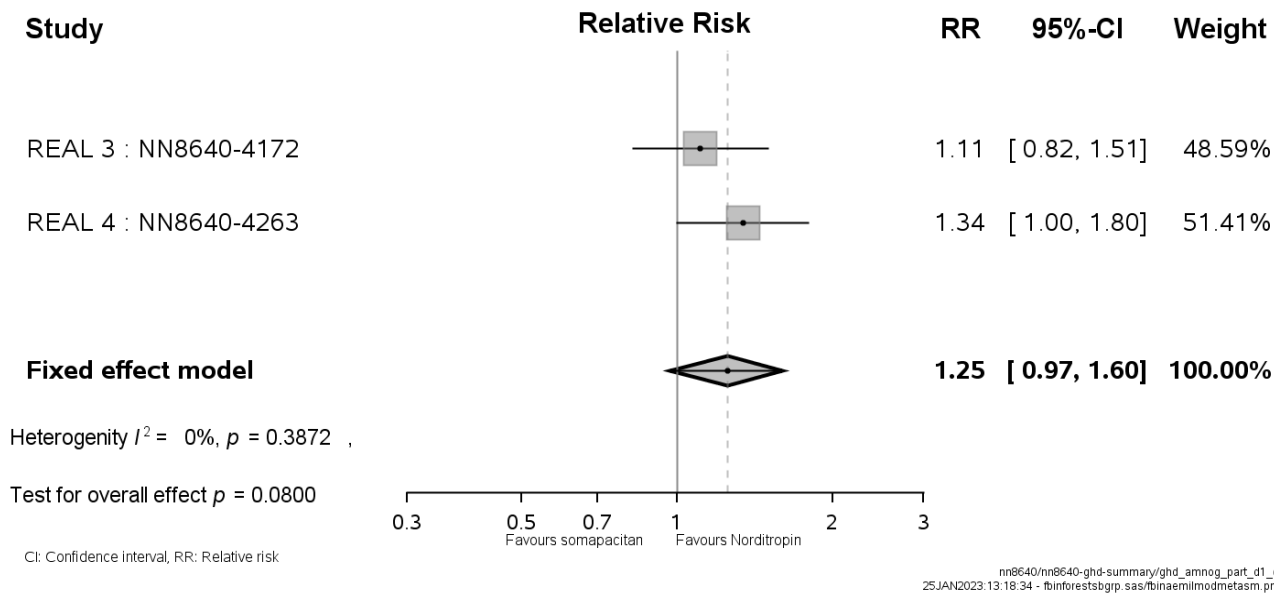
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

135: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - forest plot - safety analysis set



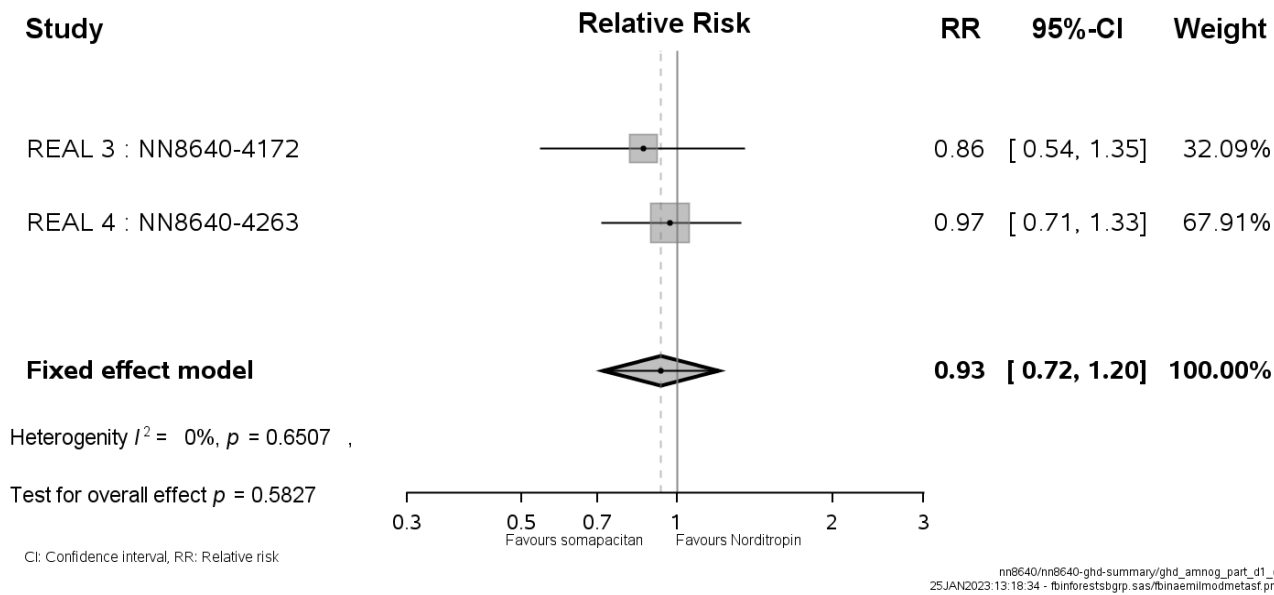
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

136: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set



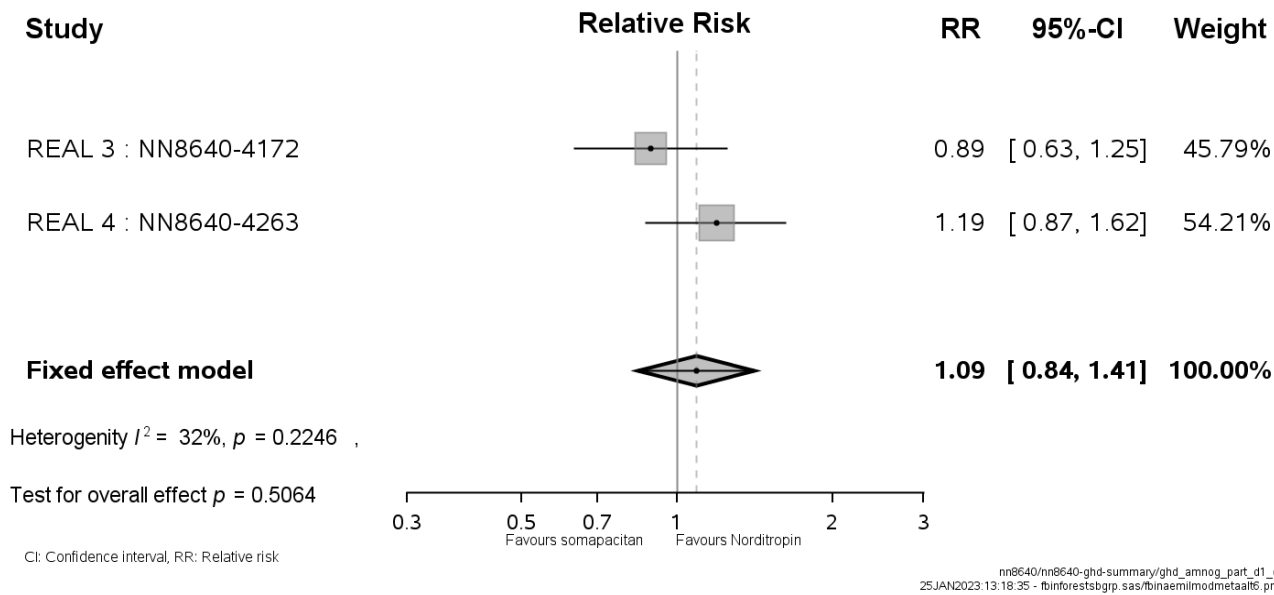
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

137: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set



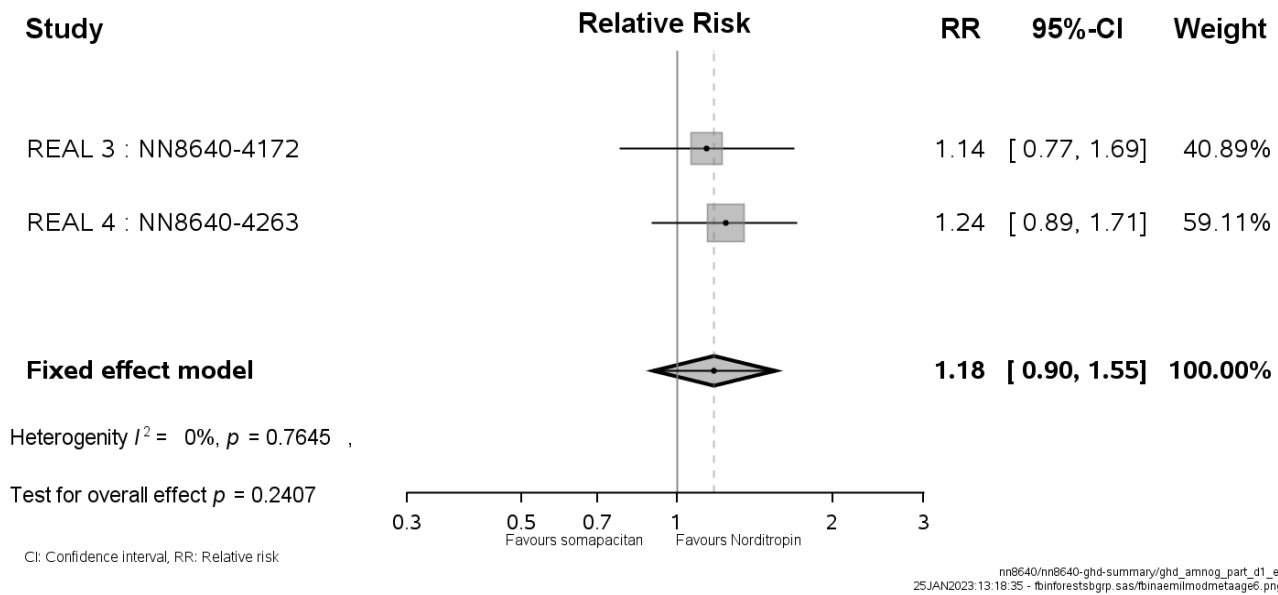
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

138: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set

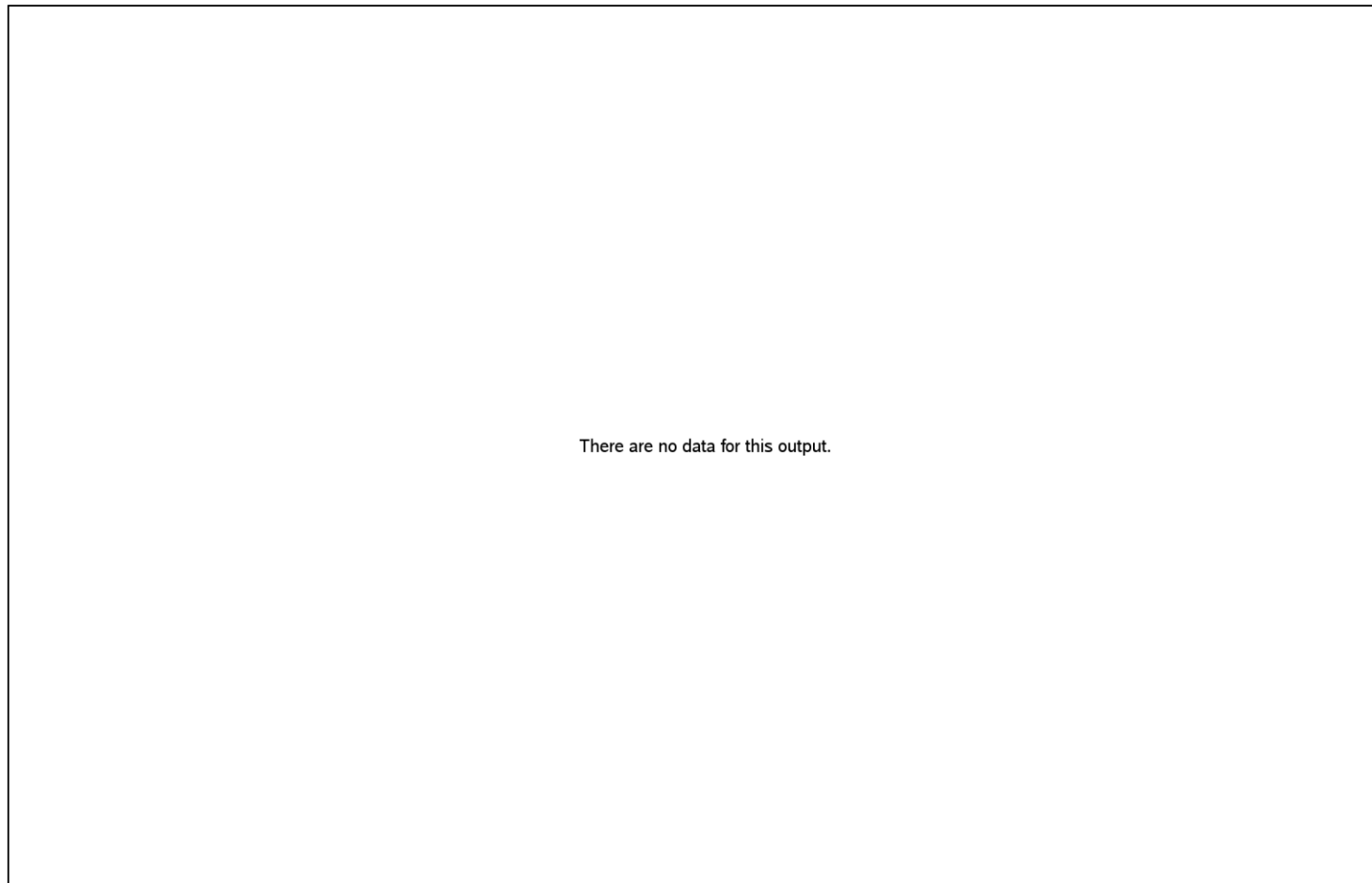


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

139: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Age group : >=6 years - forest plot - safety analysis set

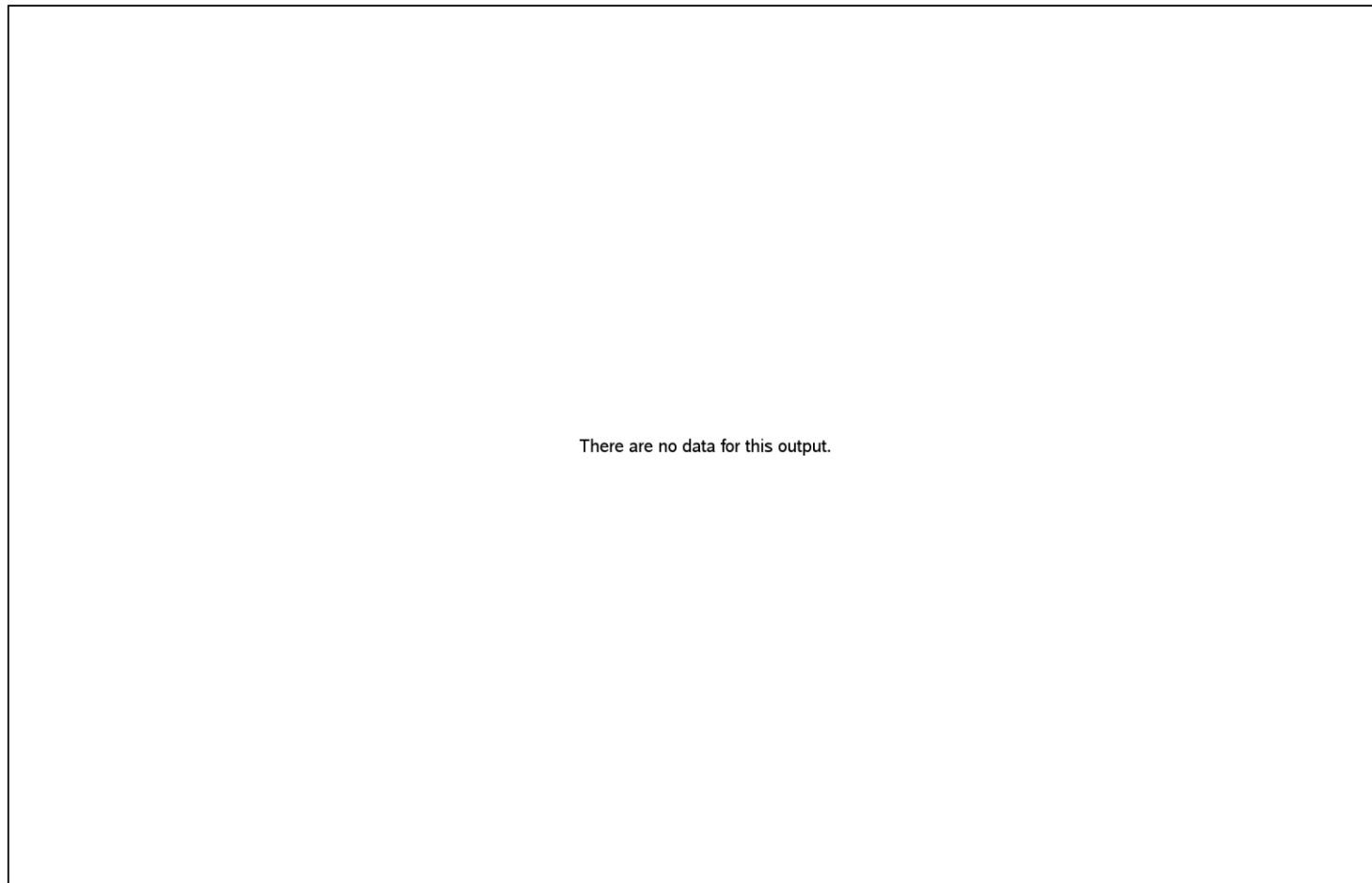


140: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : EU - forest plot - safety analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ammog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:36 - fbinforesbgrp.sas/fbinaemilmodmetare.png

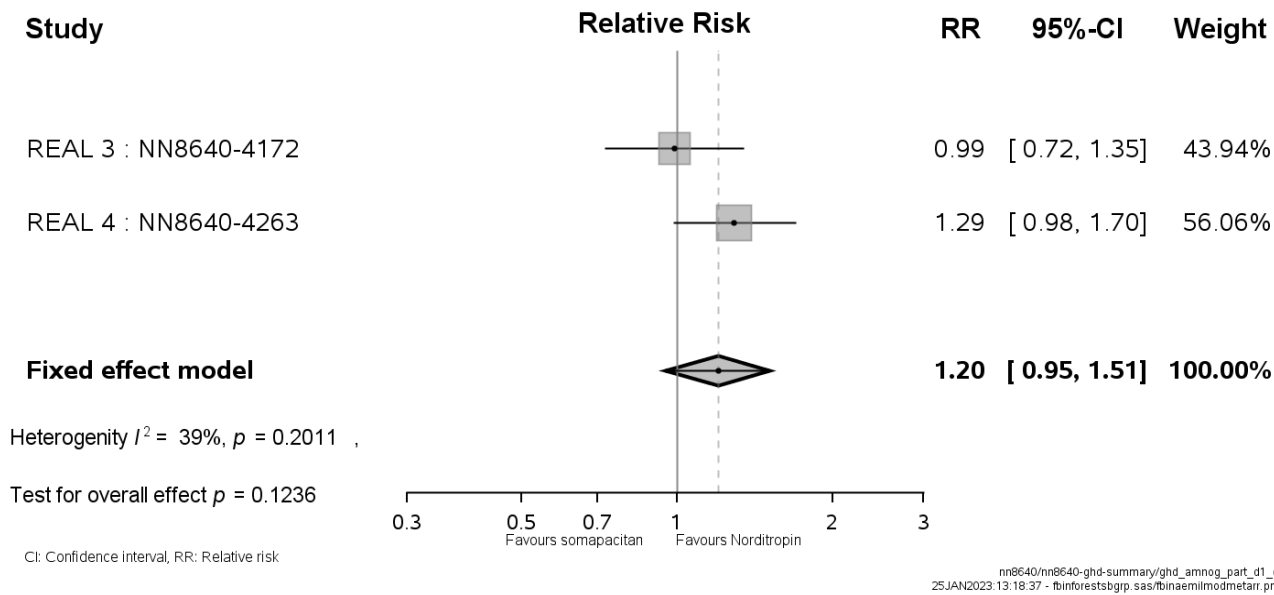
141: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ammog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:37 - fbinforesbgrp.sas/fbinaemilmodmetarj.png

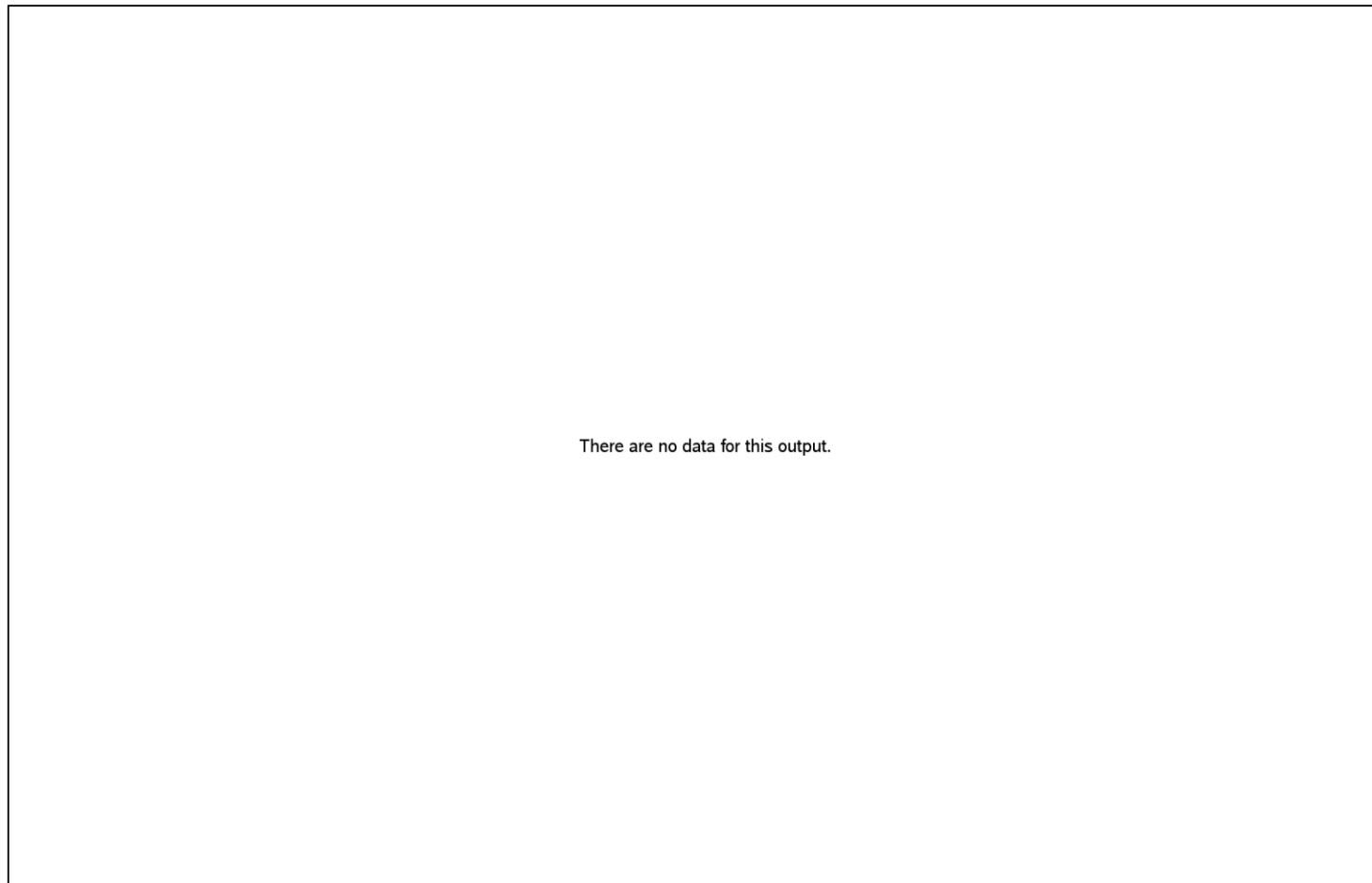
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

142: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - mild or moderate by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

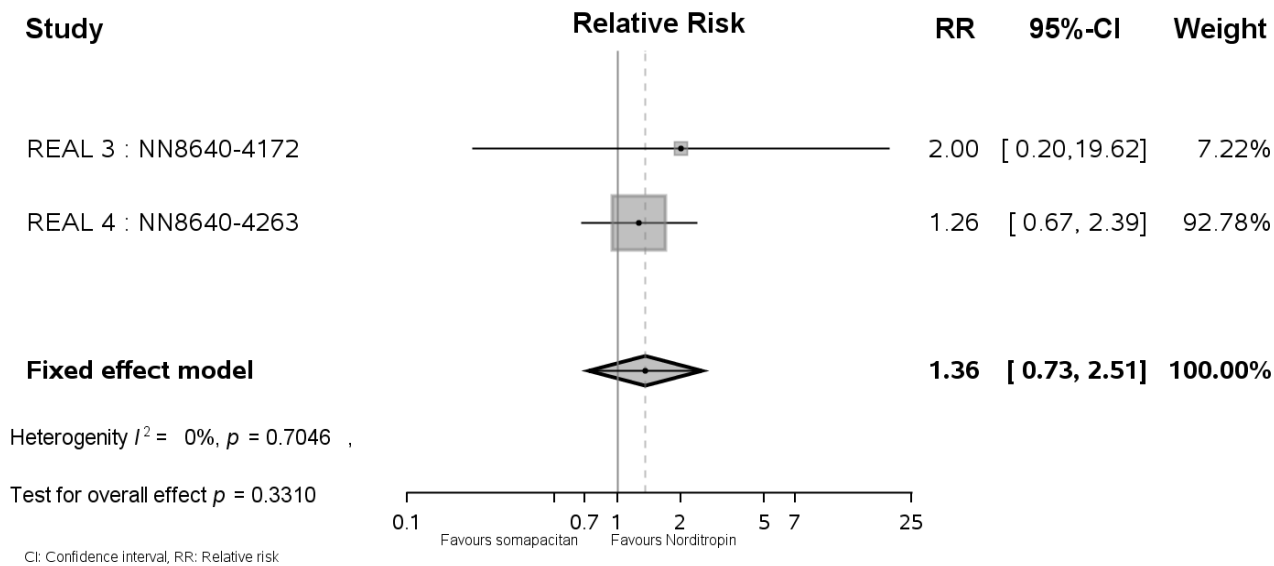
143: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events - severe by week 52 - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:12 - fbinfoforest.sas/fbinaesevmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

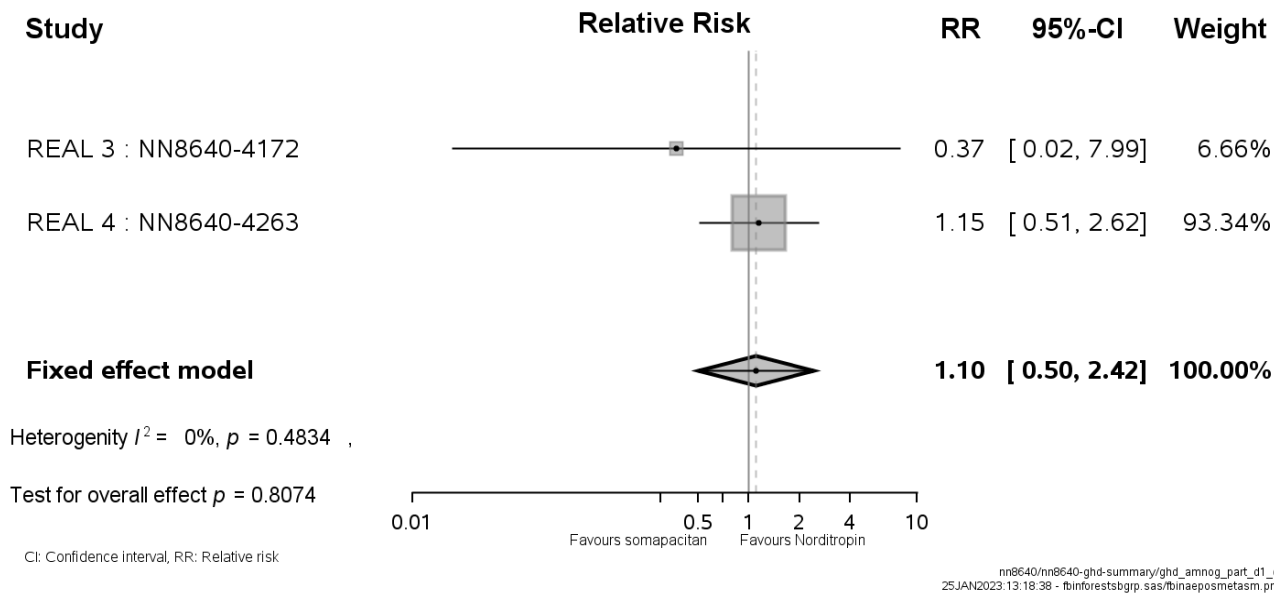
144: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:13 - fbinfoforest.sas/tbinaeposmeta.png

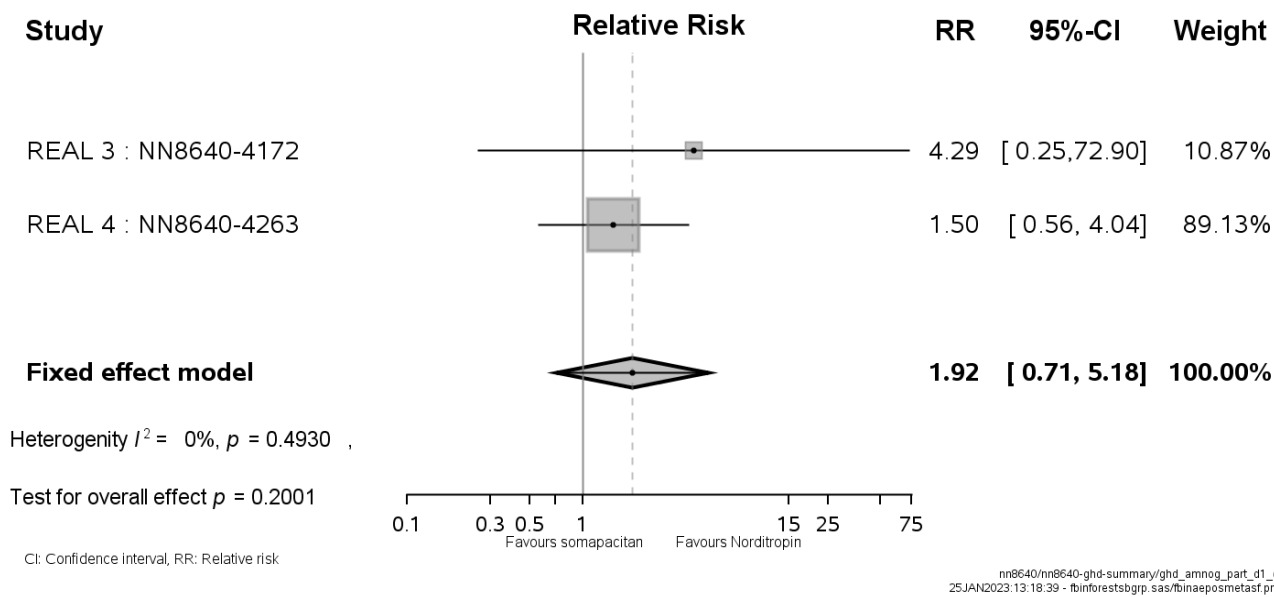
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

145: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Sex : Male - forest plot - safety analysis set



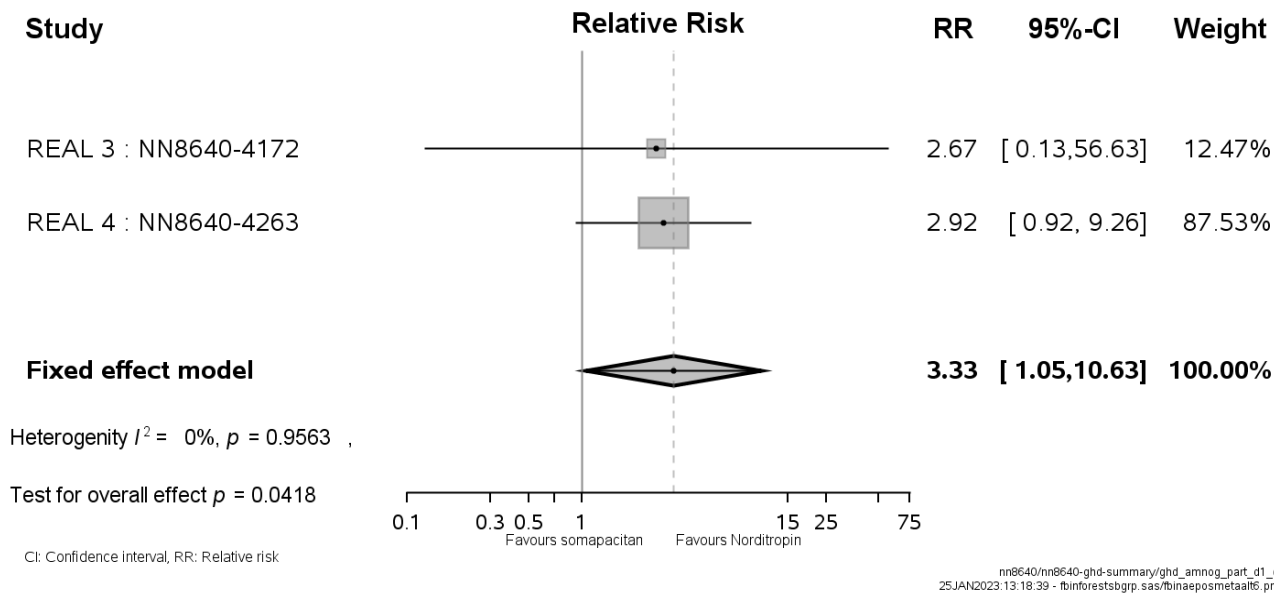
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

146: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Sex : Female - forest plot - safety analysis set



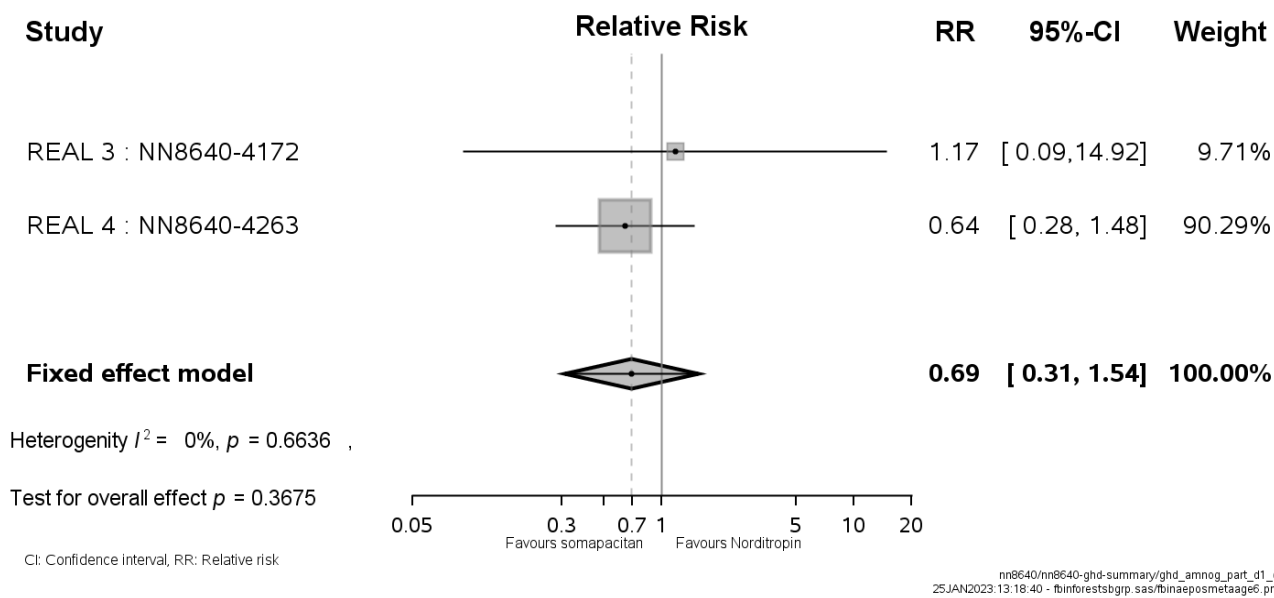
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

147: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Age group : <6 years - forest plot - safety analysis set



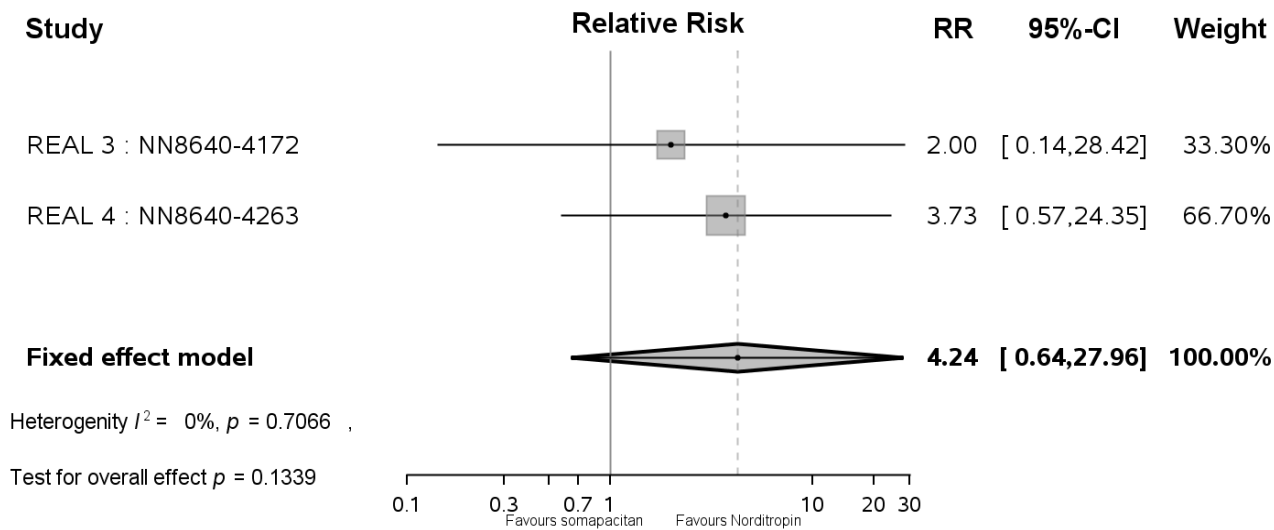
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

148: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Age group : >=6 years - forest plot - safety analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

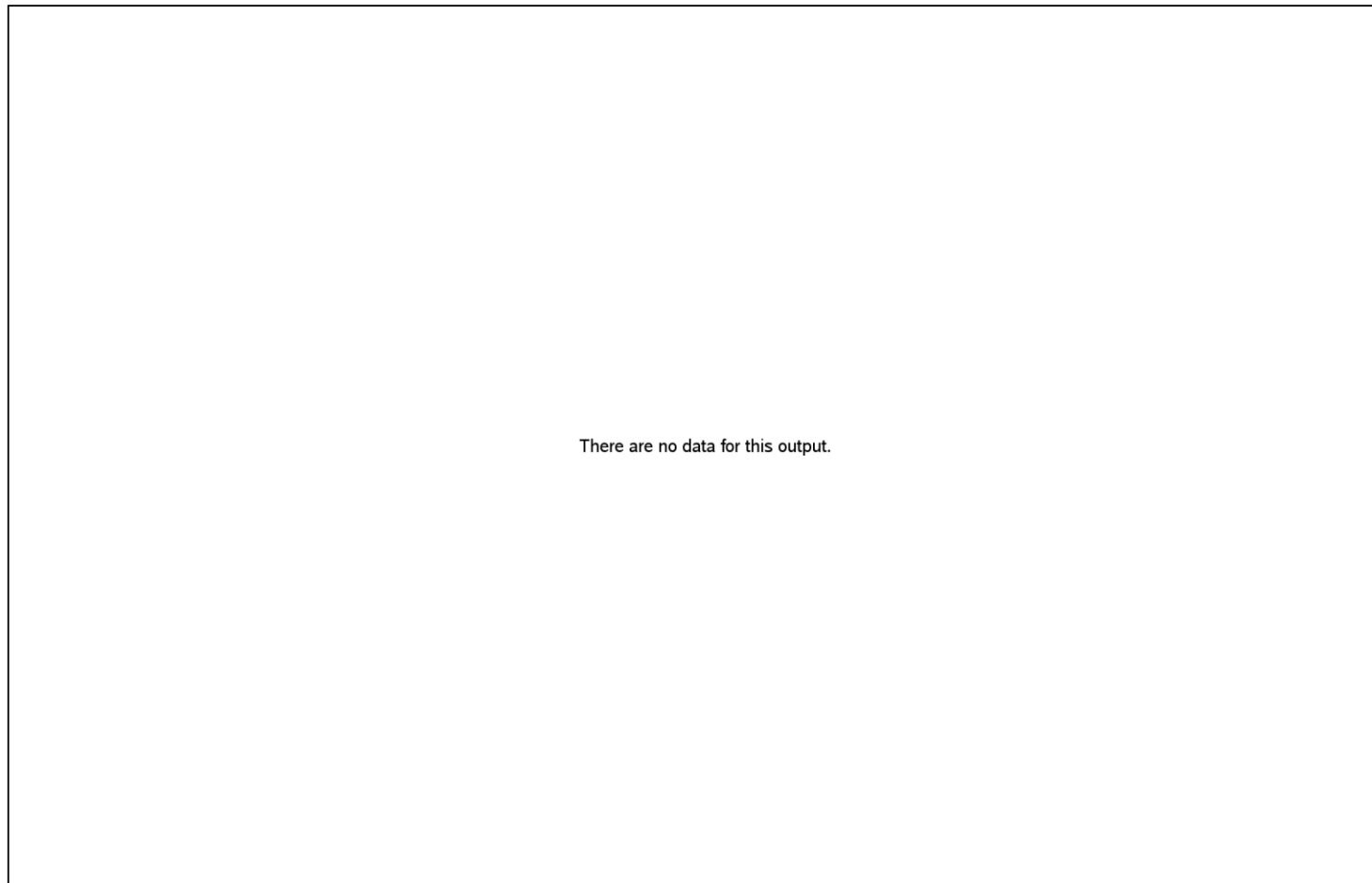
149: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : EU** - forest plot - safety analysis set



CI: Confidence interval, RR: Relative risk
**EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023.13:18:40 - fbinforesbgrp.sas/fbinaeposmetare.png

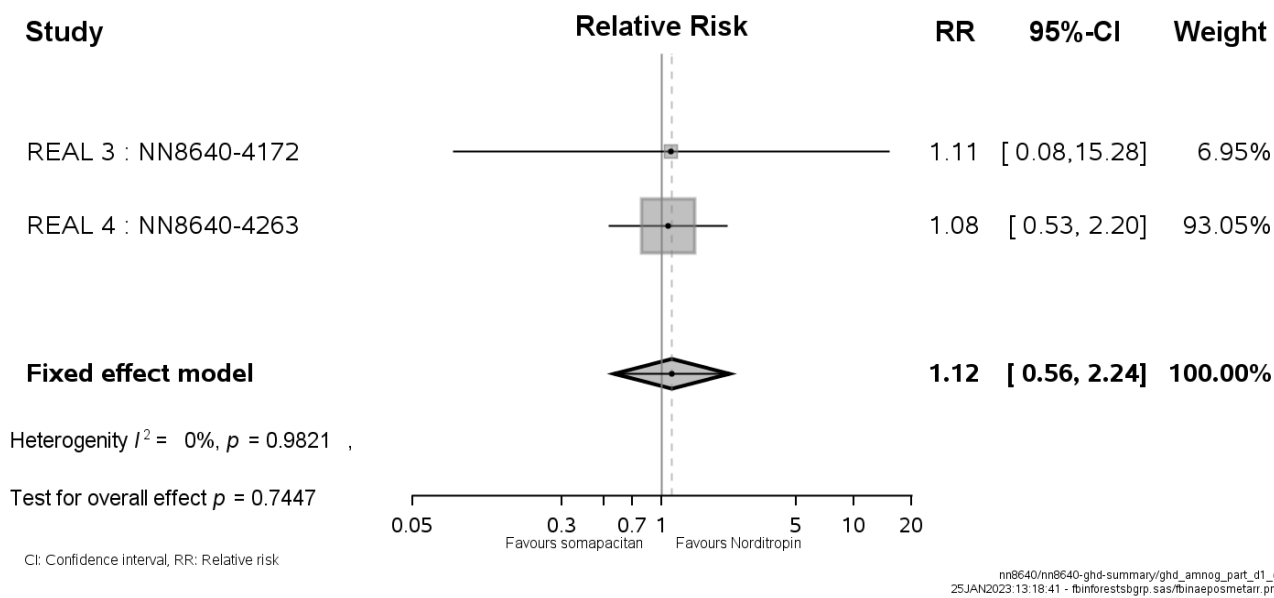
150: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : Japan - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:41 - fbinforesbgrp.sas/fbinaeposmetarj.png

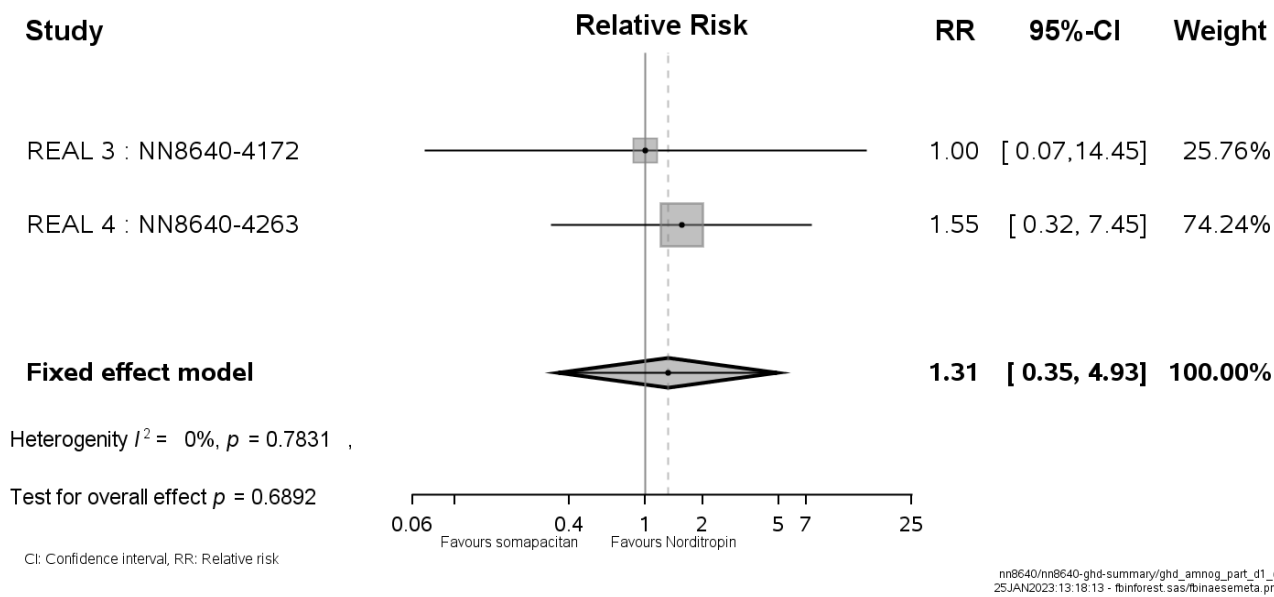
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

151: REAL 3 and REAL 4 - Adverse event - probably or possibly treatment related by week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - safety analysis set

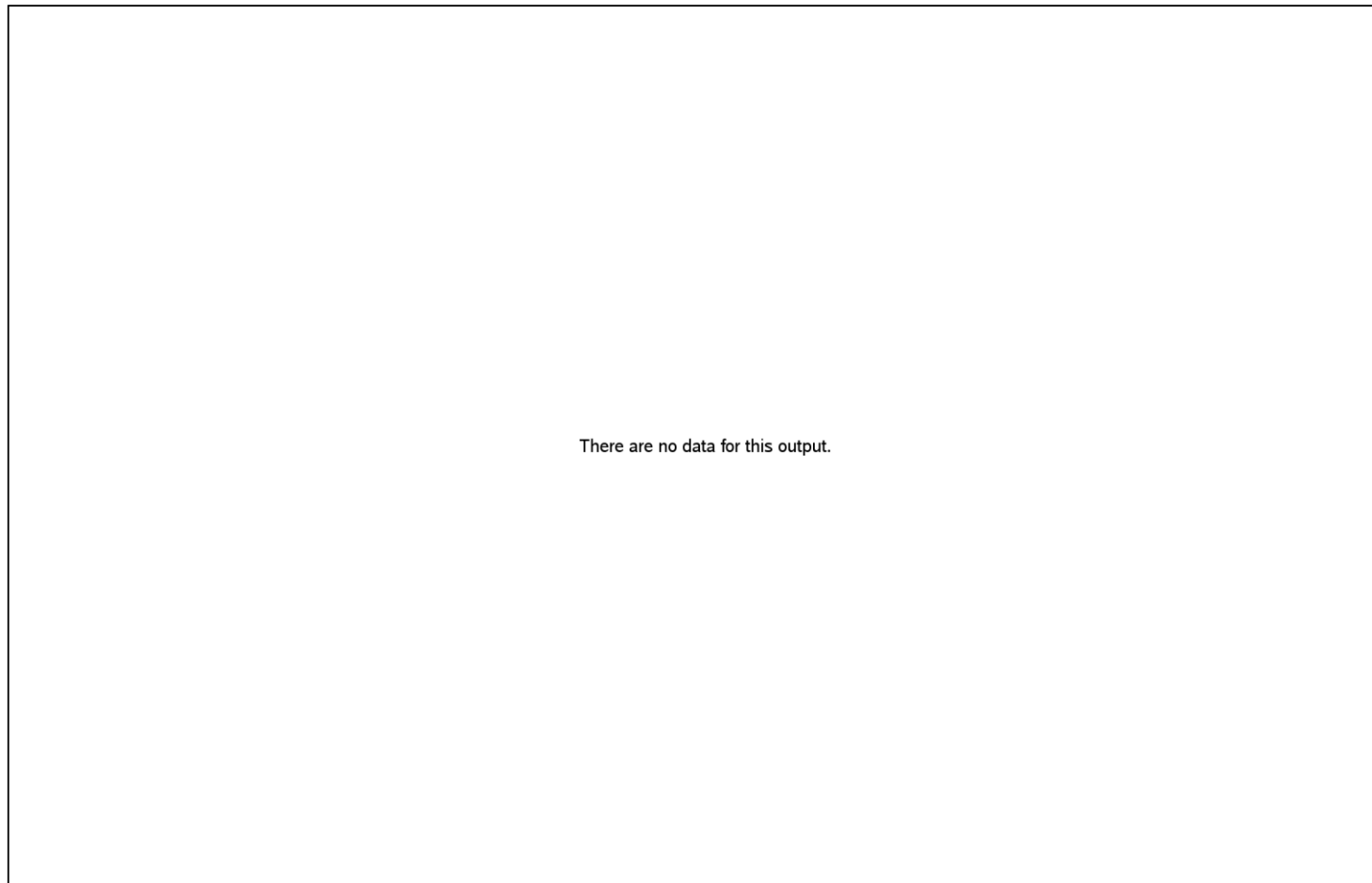


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

152: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse events by week 52 - forest plot - safety analysis set

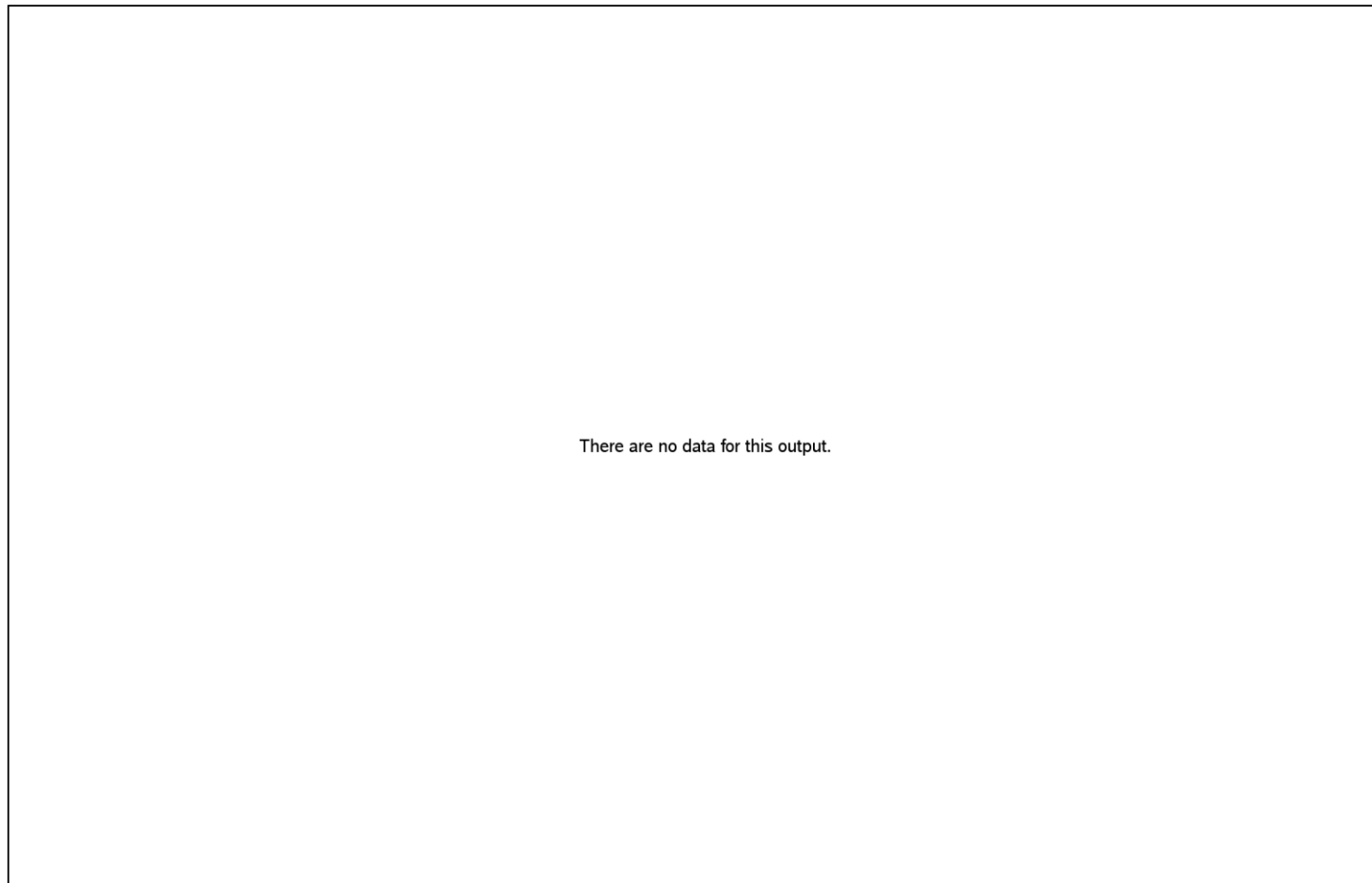


153: REAL 3 and REAL 4 - Serious adverse event - possible or possibly treatment related by week 52 - forest plot - safety analysis set



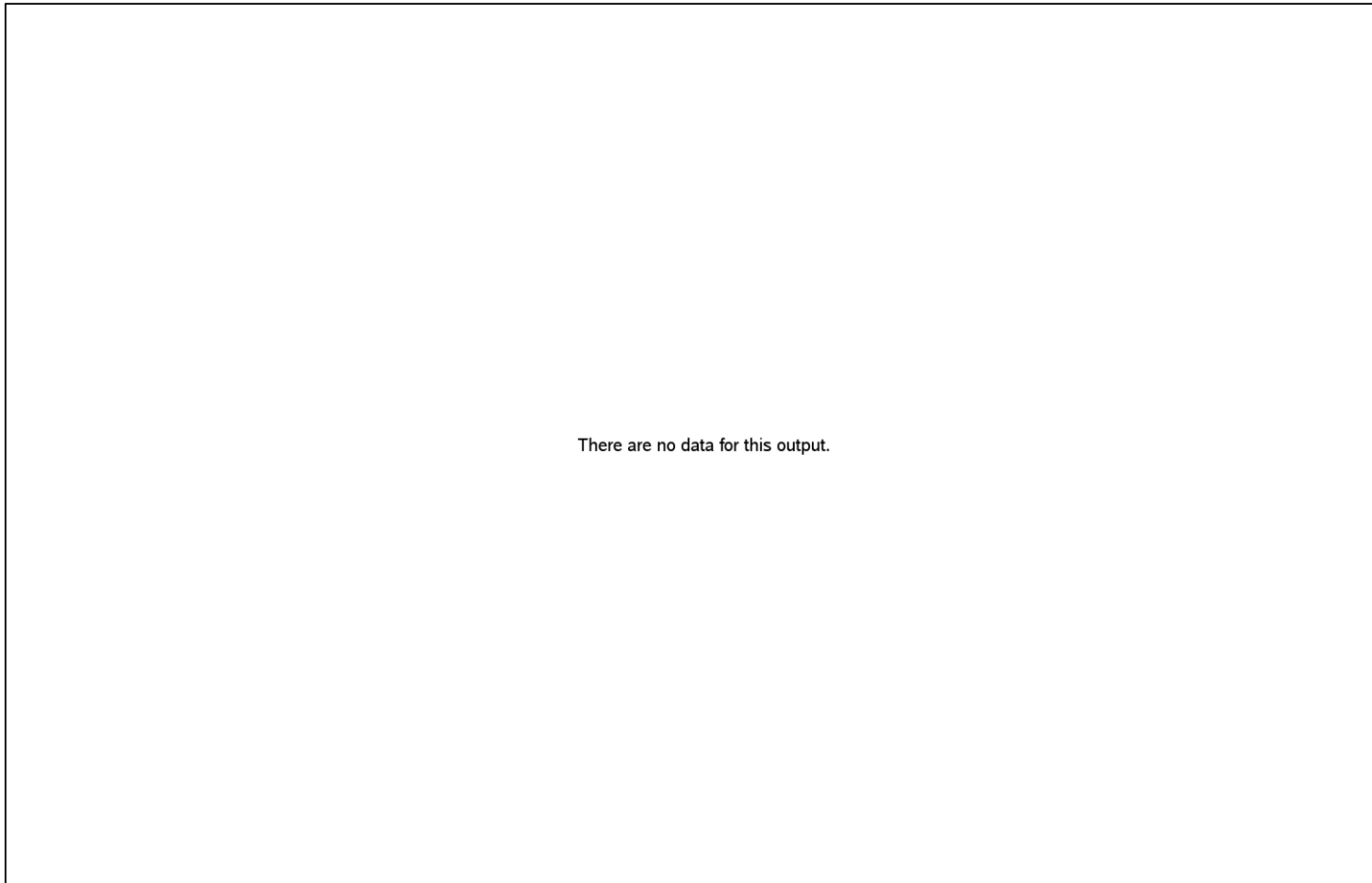
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:14 - fbinfoforest.sas/fbinaesaeposprometa.png

154: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to treatment discontinuation by week 52 - forest plot - safety analysis set



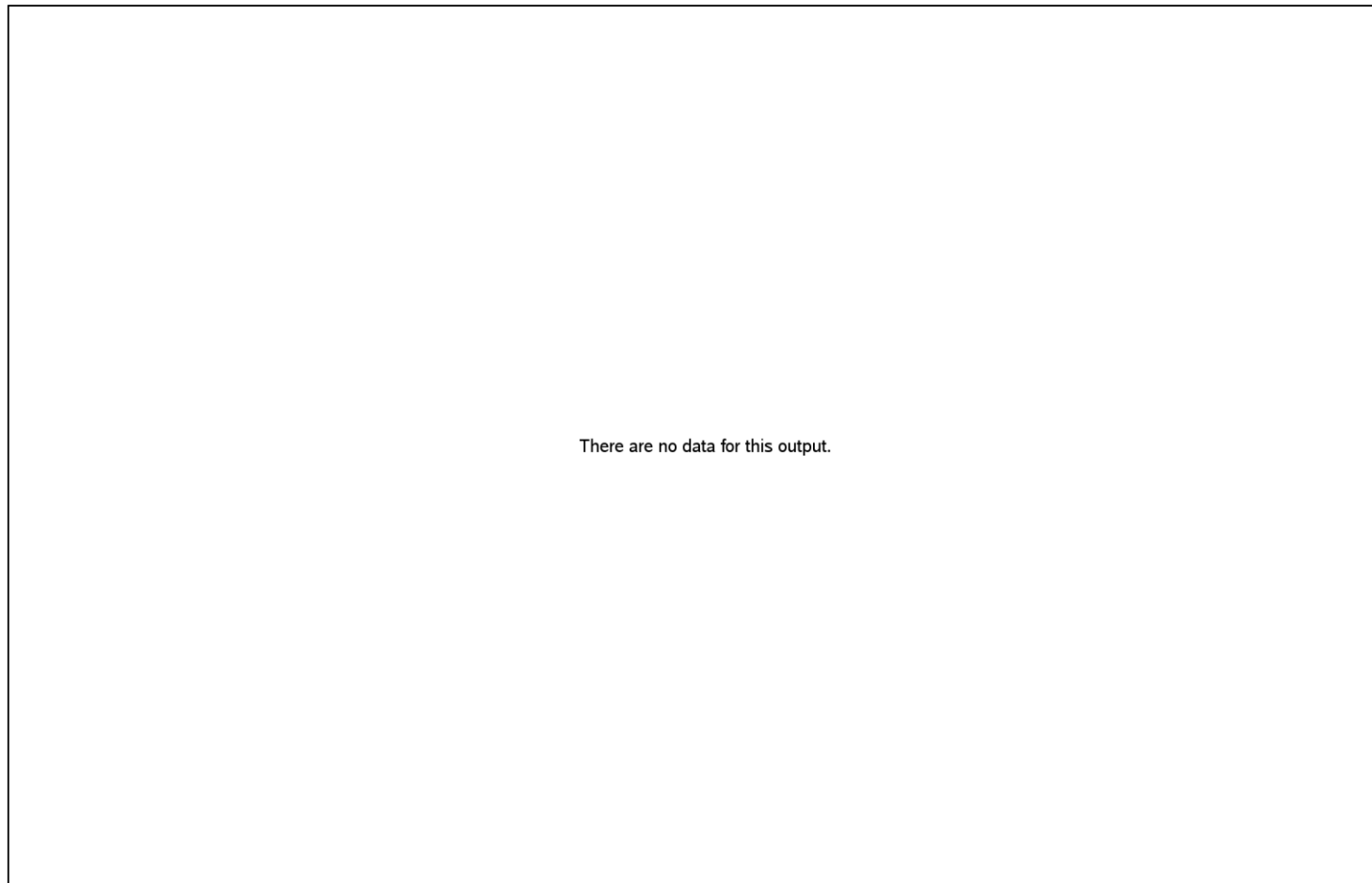
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023:13:18:14 - fbinfoforest.sas/fbinaediscmeta.png

155: REAL 3 and REAL 4 - Adverse events leading to death by week 52 - forest plot - safety analysis set



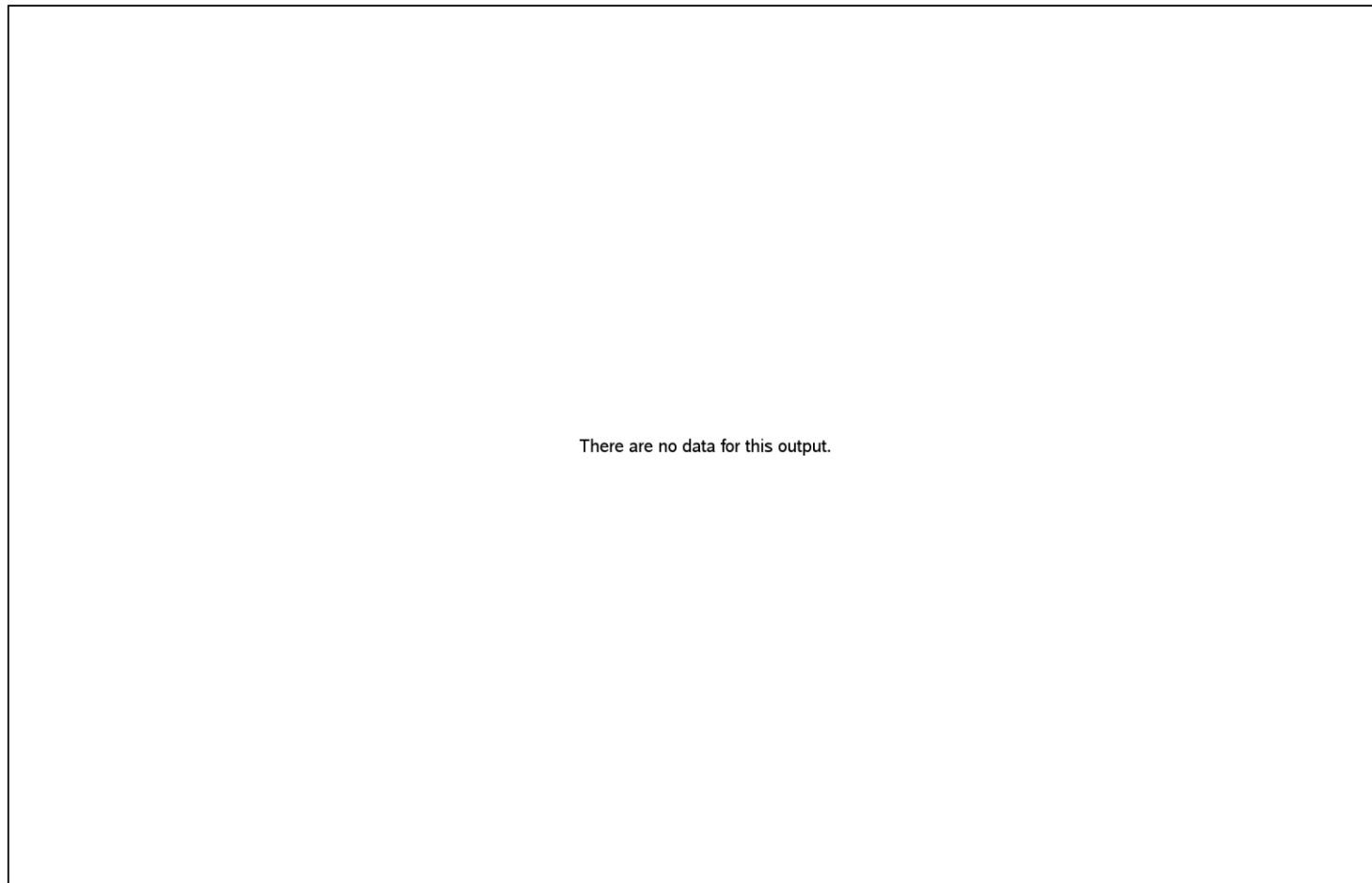
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:15 - fbinforest.sas/fbinaedeathmeta.png

156: REAL 3 and REAL 4 - Injection site reactions after 52 weeks of treatment - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:18:16 - fbinfoforest.sas/fbinaejmeta.png

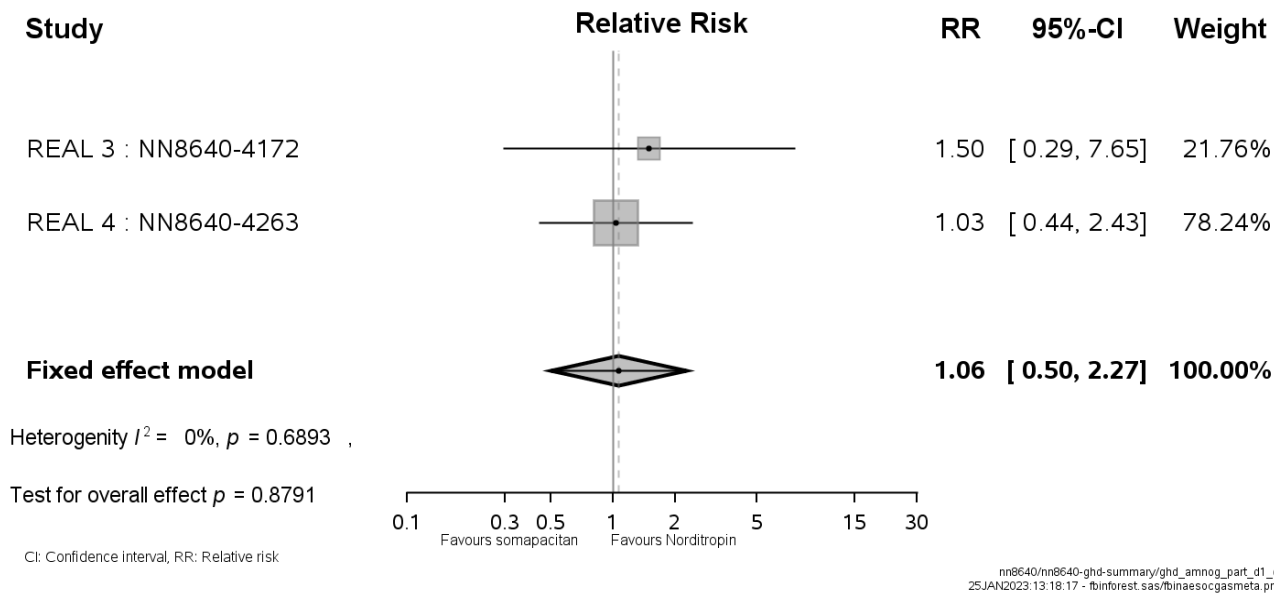
157: REAL 3 and REAL 4 - Medication errors after 52 weeks of treatment - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023:13:18:16 - fbinforest.sas/fbinmedermeta.png

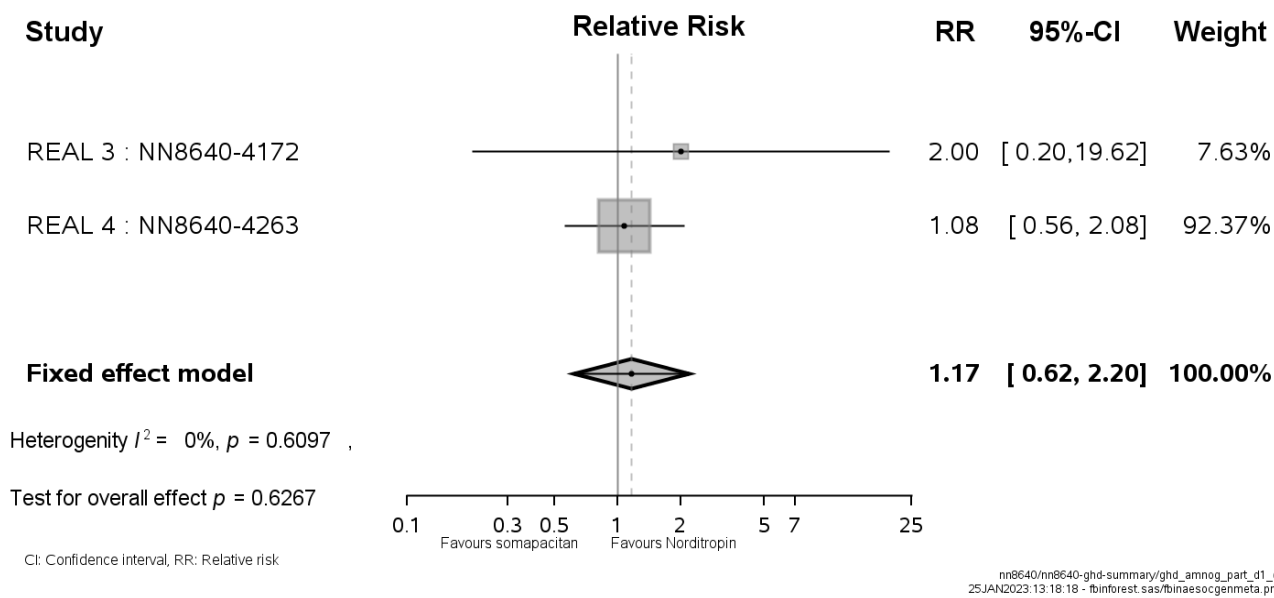
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

158: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - gastrointestinal disorders - forest plot - safety analysis set



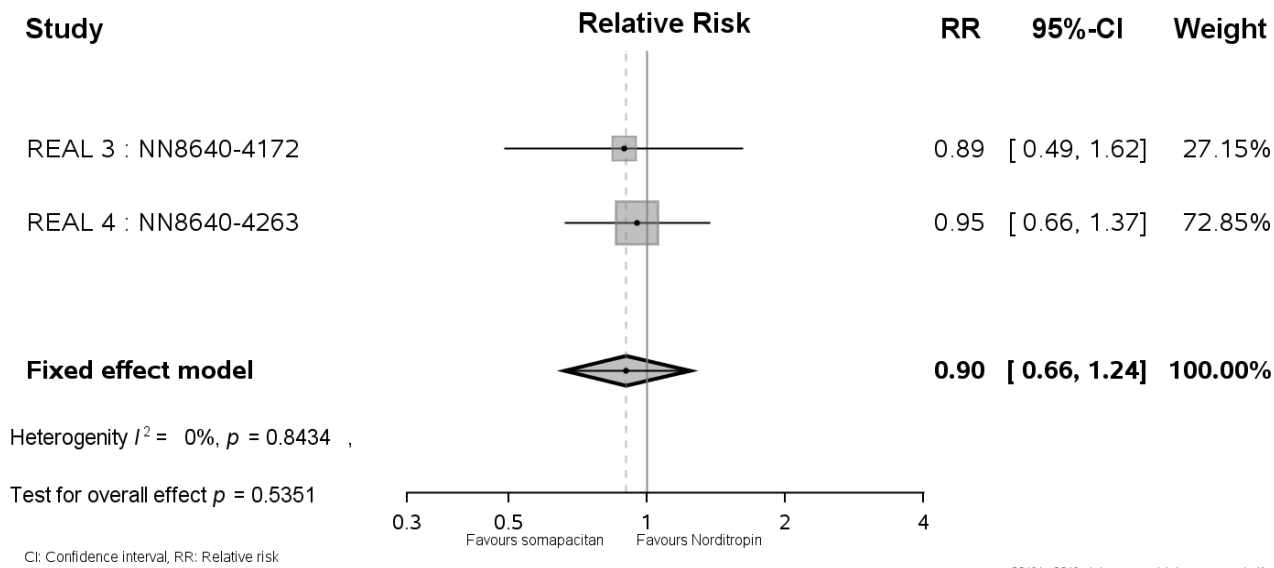
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

159: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - forest plot - safety analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

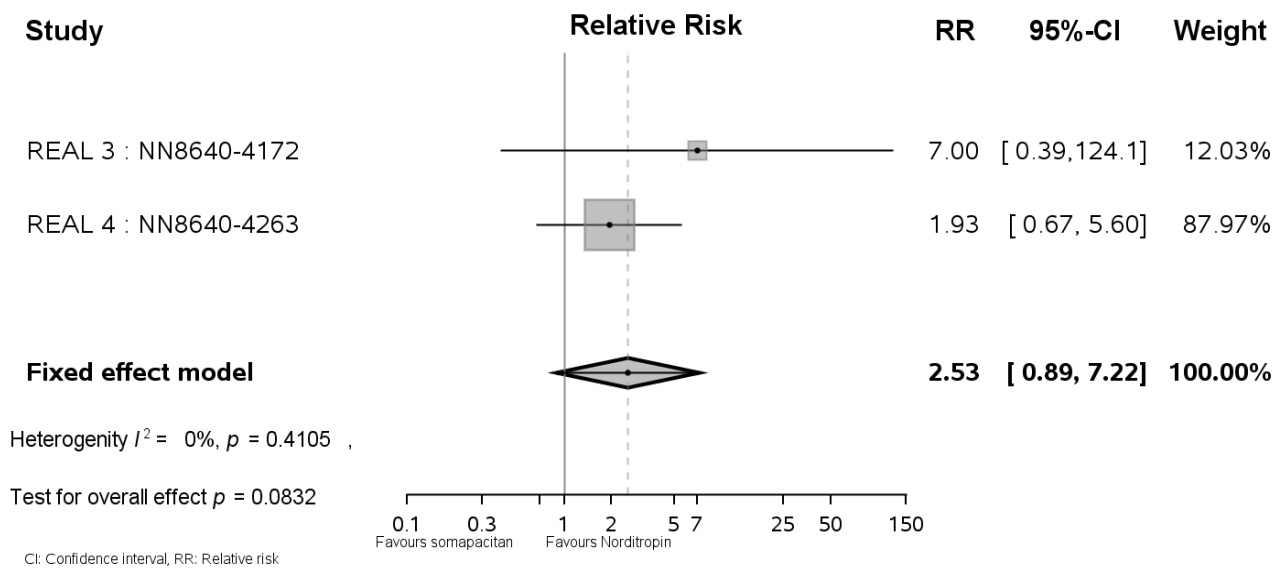
160: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - infections and infestations - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:18 - fbinfores.sas/rbinaesocinfmeta.png

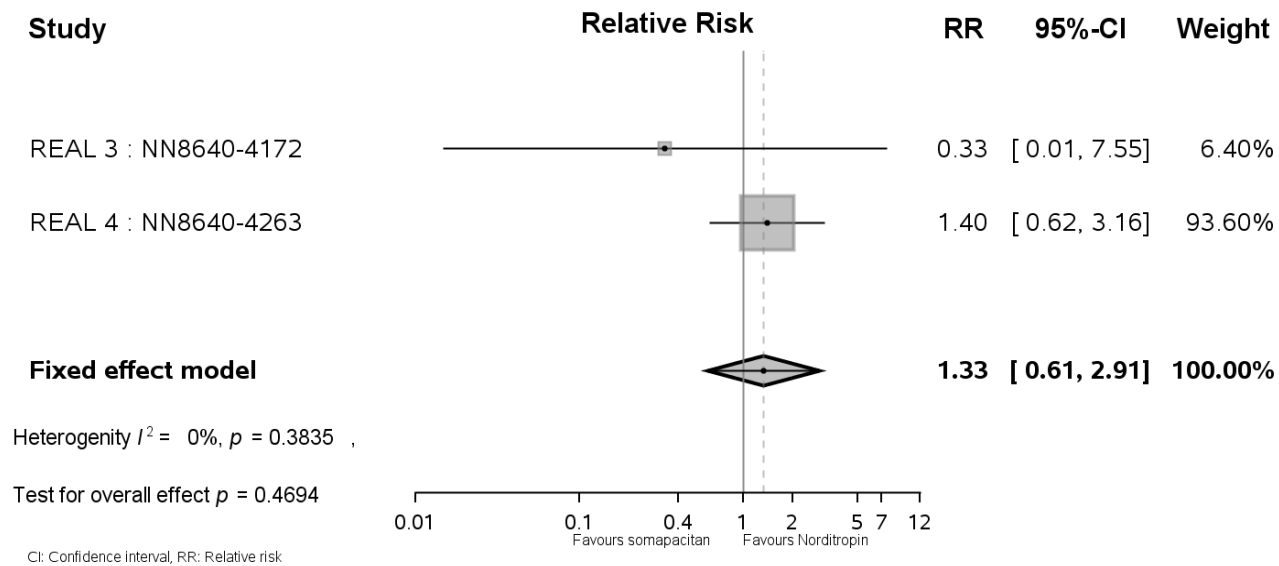
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

161: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - injury, poisoning and procedural complications - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:19 - fbinfores.sas/rbinaesocinjmeta.png

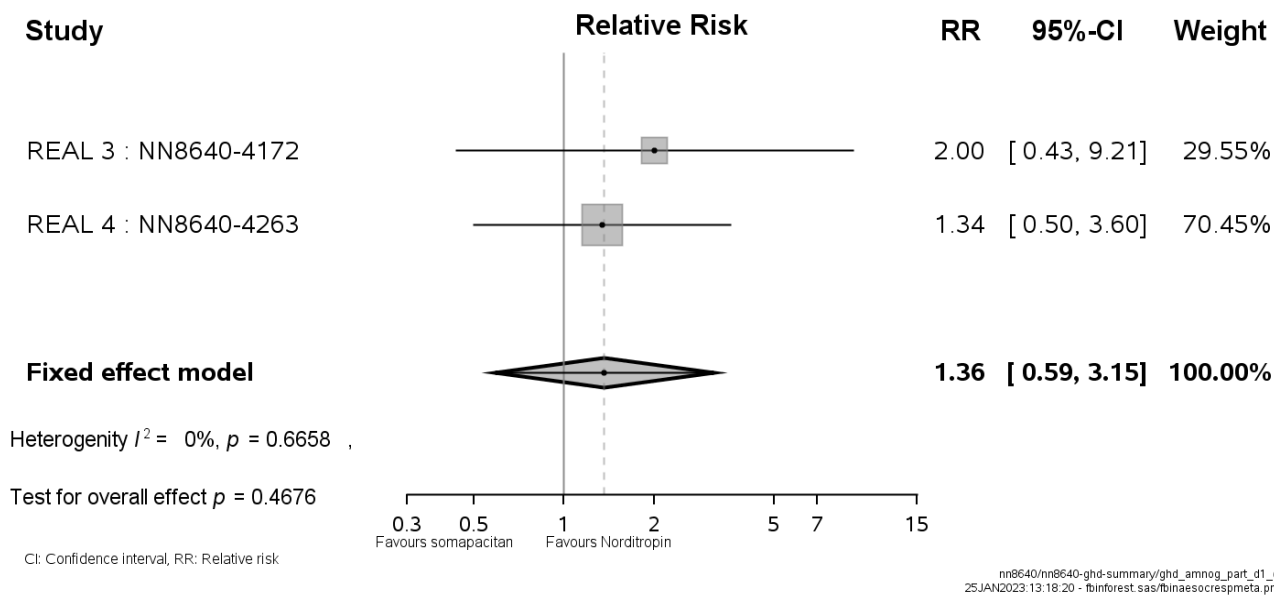
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

162: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - nervous system disorders - forest plot - safety analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:19 - fbinfores.sas/fbinaesocmeta.png

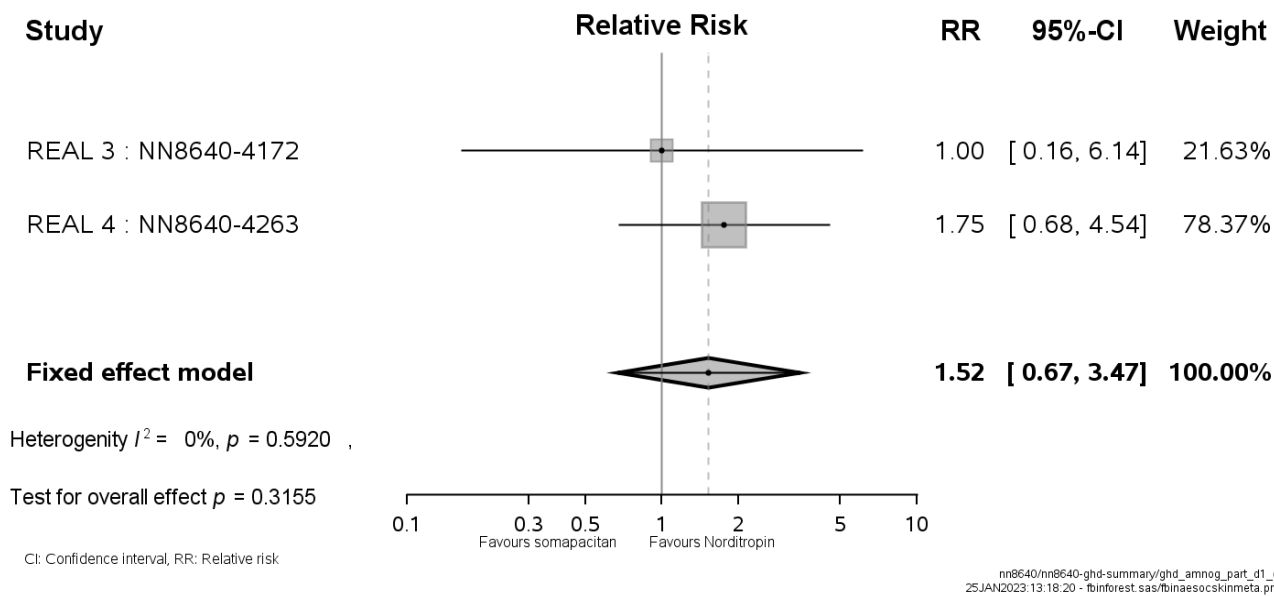
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

163: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - respiratory, thoracic and mediastinal disorders - forest plot - safety analysis set



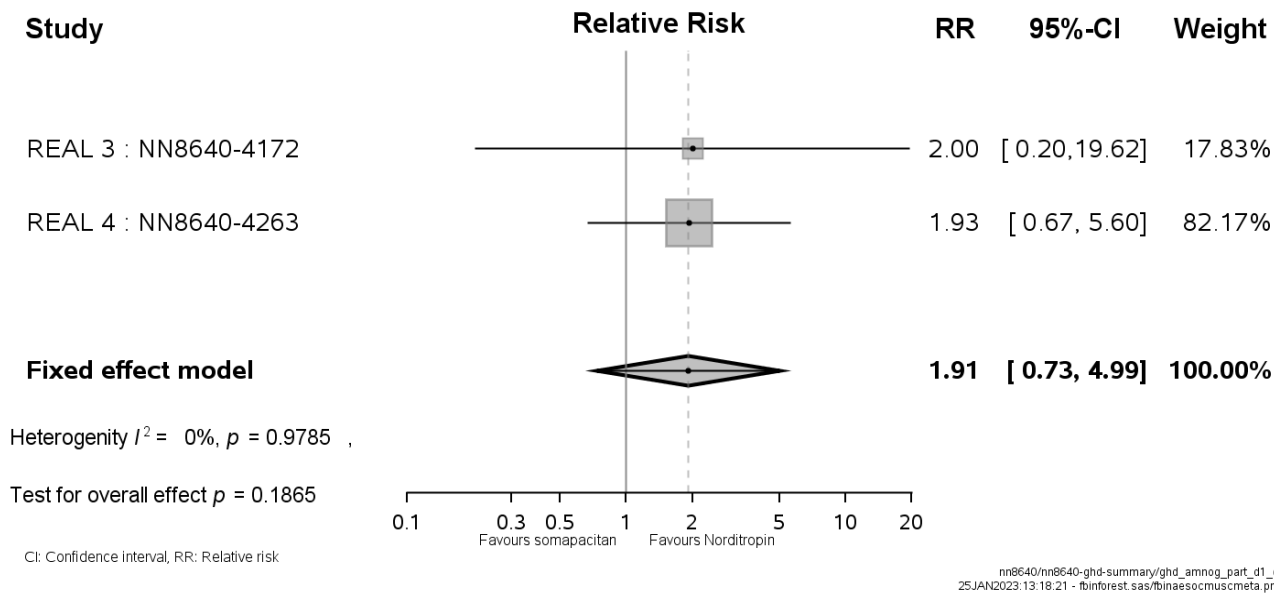
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

164: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - skin and subcutaneous tissue disorder - forest plot - safety analysis set



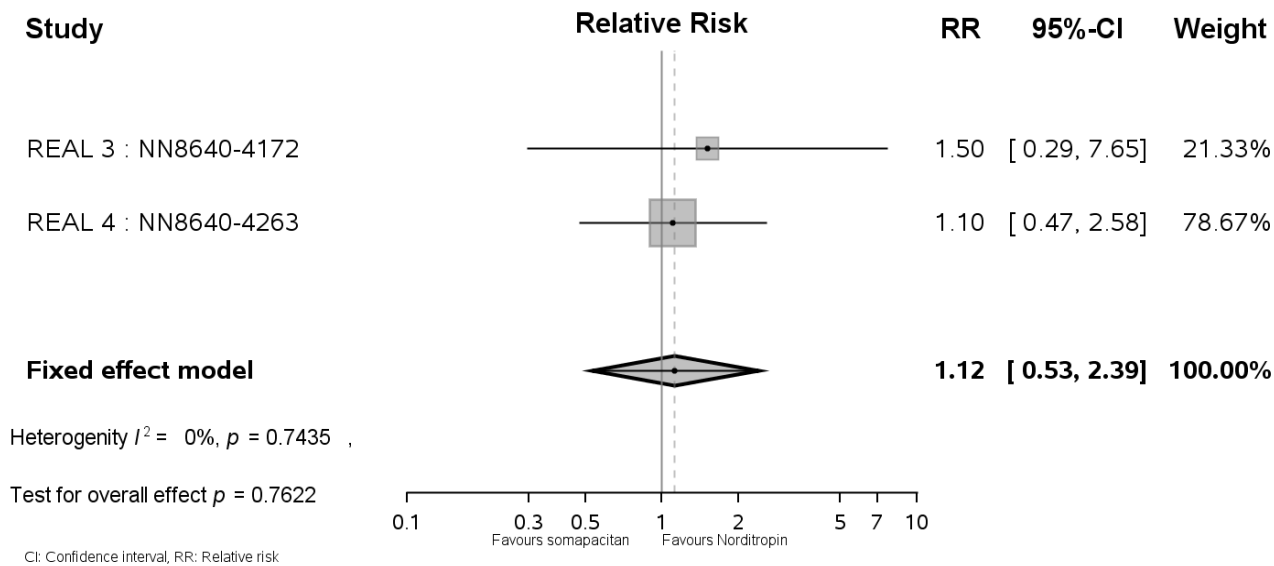
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

165: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by system organ class - Musculoskeletal and connective tissue disorders - forest plot - safety analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

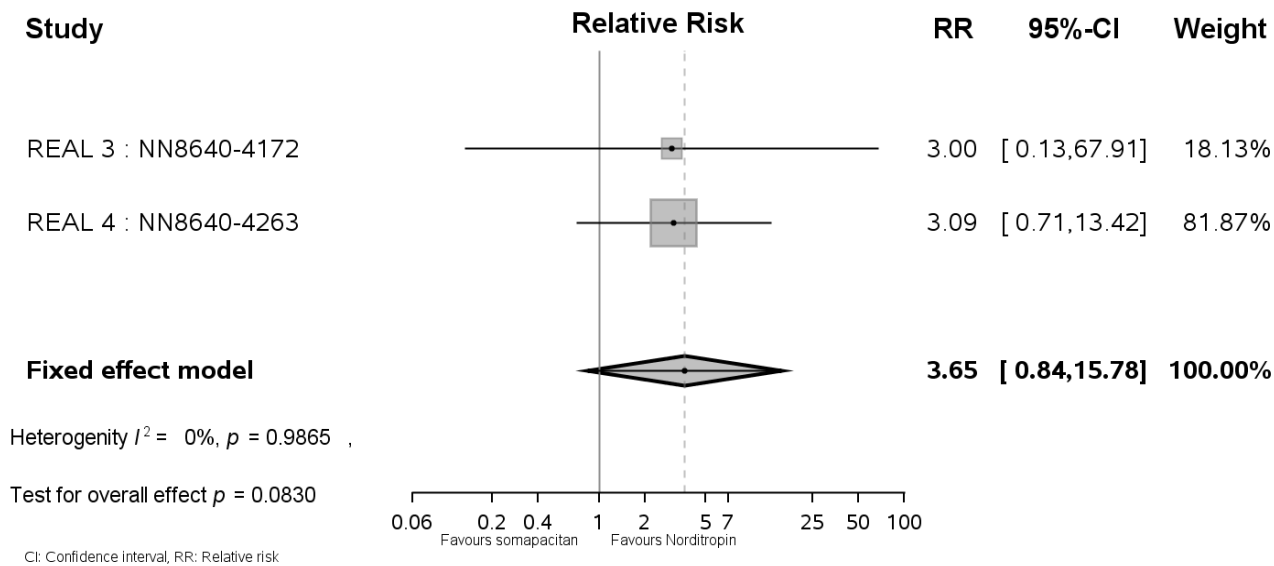
166: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023.13.18:21 - fbinfores.sas/fbinaephmeta.png

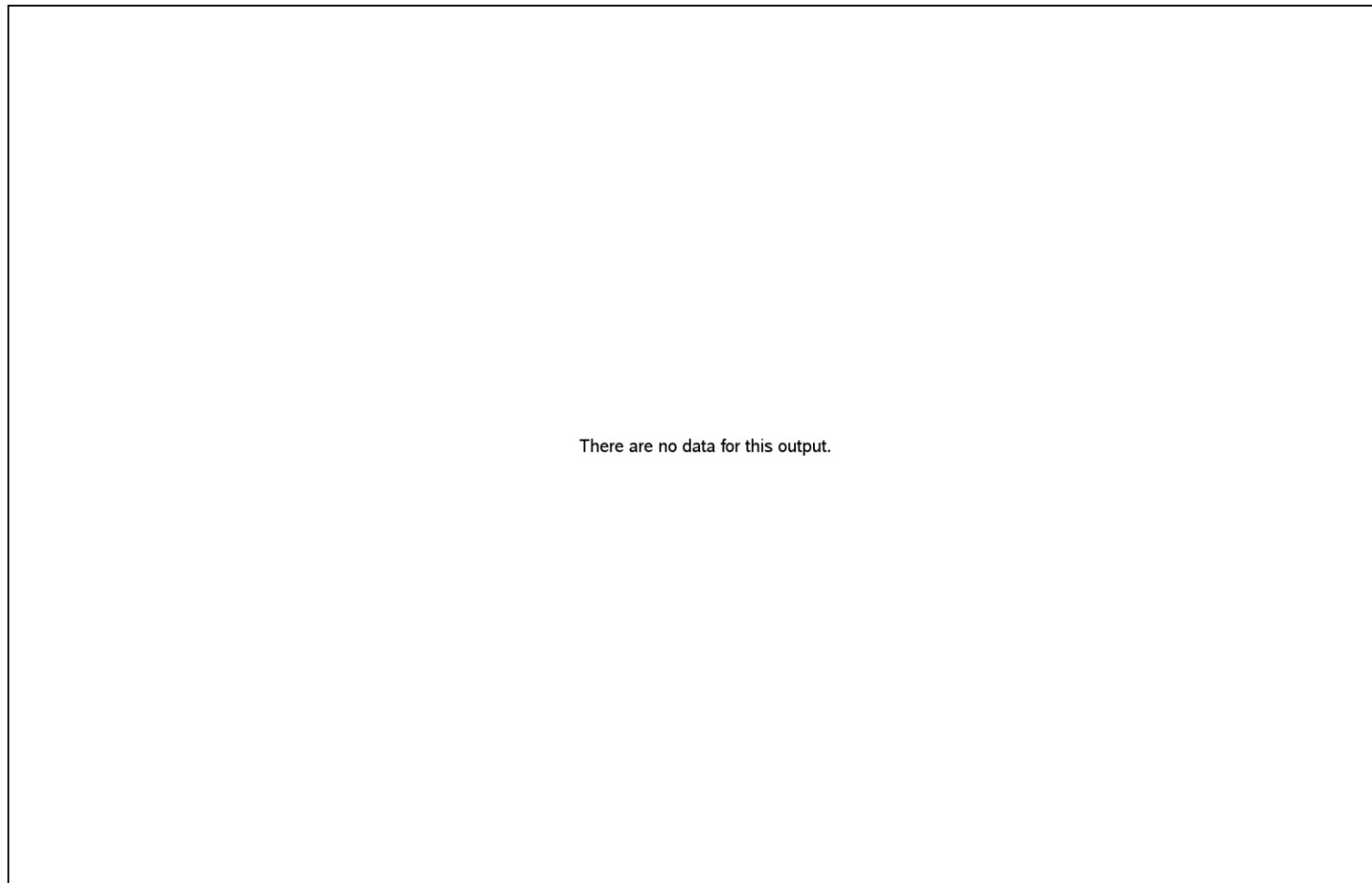
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

167: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - Pain in extremity - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25.JAN2023.13:18:22 - fbinforesst.sas/rbinaeptpiemeta.png

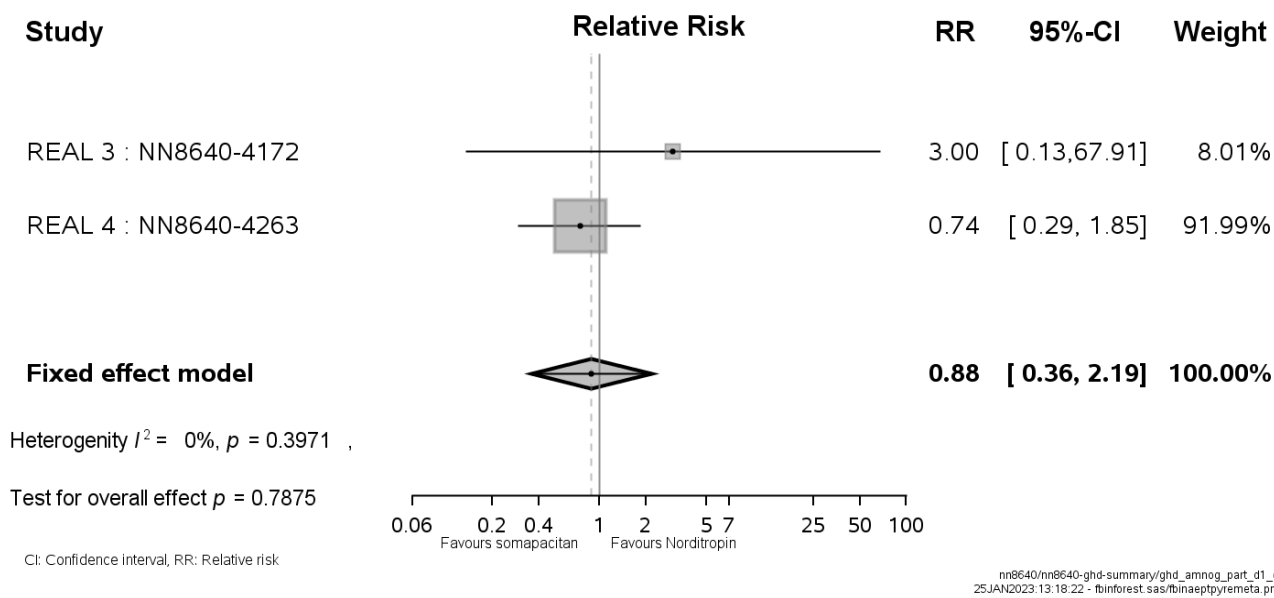
168: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - Headache - forest plot - safety analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023 13:18:23 - fbinforesst.sas/fbinaephachmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

169: REAL 3 and REAL 4 - adverse events by preferred term - pyrexia - forest plot - safety analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

170: REAL 3 and REAL 4 - matrix of interaction terms p-values

	Visit	Age	Sex	Region
All AEs		0.8534	0.0901	0.4582
Causality AEs		0.0197	0.3442	0.0855
Non_Severe_AEs		0.7209	0.1825	0.4202
TRIM-CGHD-0 Improved emotional well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	0.9855	0.8024	0.5012
TRIM-CGHD-0 Improved emotional well-being (score)	Visit 7 (Week 52)	0.8162	0.9169	0.6690
TRIM-CGHD-0 Improved physical health (score)	Visit 5 (Week 26)	0.2197	0.0888	0.0035
TRIM-CGHD-0 Improved physical health (score)	Visit 7 (Week 52)	0.1803	0.3889	0.0242
TRIM-CGHD-0 Improved social well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	0.8433	0.3001	0.1697
TRIM-CGHD-0 Improved social well-being (score)	Visit 7 (Week 52)	0.9026	0.7770	0.3255
TRIM-CGHD-0 Improved total score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.2850	0.5744	0.4213
TRIM-CGHD-0 Improved total score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.8906	0.1349	0.3241
TRIM-CGHD-0 worsening emotional well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	not. est.	not. est.	0.5697
TRIM-CGHD-0 worsening social well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	0.9063	0.2704	0.5980
TRIM-CGHD-0 worsening social well-being (score)	Visit 7 (Week 52)	not. est.	0.7715	0.3857

GHD: Growth hormone deficiency

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d1_er
25JAN2023:13:19:25 - tbinendpvalmeta.sas/tbinendpvalmeta.txt

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien REAL 3 und REAL 4 – Analyse stetiger Variablen

Table of contents

	Page
1: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - full analysis set.....	645
2: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set	647
3: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set	649
4: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set.....	651
5: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial- full analysis set	653
6: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set	655
7: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set	657
8: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set.....	659
9: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set	661
10: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical score -statistical analysis - week 26 - in-trial - full analysis set	663
11: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score - week 26 - in-trial - full analysis set	665
12: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - full analysis set	667
13: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - full analysis set	669
14: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical score - week 52 - in-trial - full analysis set.....	671
15: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - full analysis set.....	673
16: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - full analysis set	675
17: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - full analysis set	677
18: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - physical functioning score - mean plot - full analysis set	679
19: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - emotional well-being score - mean plot - full analysis set	680
20: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - social well-being score - mean plot - full analysis set	681
21: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - total score - mean plot - full analysis set	682
22: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - physical score - mean plot - full analysis set.....	683
23: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - emotional well-being score - mean plot - full analysis set	684
24: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - interference score - mean plot - full analysis set	685

25: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - overall score - mean plot - full analysis set	686
26: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - forest plot - full analysis set ..	687
27: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Sex : Male - forest plot - full analysis set	688
28: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Sex : Female - forest plot - full analysis set	689
29: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	690
30: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set	691
31: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : EU** - forest plot - full analysis set	692
32: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : Japan - forest plot - full analysis set	693
33: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	694
34: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	695
35: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	696
36: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	697
37: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	698
38: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set	699
39: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	700
40: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	701
41: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	702
42: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	703
43: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	704
44: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	705
45: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	706
46: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set	707
47: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	708
48: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	709

49: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	710
50: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	711
51: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	712
52: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	713
53: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	714
54: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	715
55: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	716
56: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	717
57: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	718
58: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	719
59: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	720
60: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	721
61: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	722
62: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	723
63: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	724
64: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	725
65: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	726
66: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	727
67: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	728
68: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	729
69: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	730
70: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	731
71: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	732

72: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set.....	733
73: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	734
74: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	735
75: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	736
76: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	737
77: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	738
78: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	739
79: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	740
80: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set.....	741
81: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	742
82: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	743
83: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	744
84: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	745
85: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	746
86: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	747
87: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	748
88: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	749
89: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	750
90: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	751
91: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	752
92: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	753
93: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	754
94: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	755

95: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	756
96: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	757
97: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	758
98: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	759
99: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	760
100: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	761
101: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	762
102: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	763
103: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	764
104: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	765
105: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	766
106: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	767
107: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	768
108: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	769
109: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	770
110: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	771
111: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	772
112: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set.....	773
113: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	774
114: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	775
115: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	776
116: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	777
117: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	778

118: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	779
119: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	780
120: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	781
121: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	782
122: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set	783
123: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	784
124: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	785
125: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	786
126: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set	787
127: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	788
128: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	789
129: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	790
130: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	791
131: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	792
132: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	793
133: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	794
134: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	795
135: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	796
136: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set.....	797
137: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set	798
138: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set.....	799
139: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	800
140: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	801

141: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	802
142: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	803
143: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set.....	804
144: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	805
145: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	806
146: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	807
147: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set	808
148: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set	809
149: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set.....	810
150: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set.....	811
151: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	812
152: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	813
153: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	814
154: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set	815
155: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set.....	816
156: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set.....	817
157: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set	818
158: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set	819
159: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : EU** - forest plot - full analysis set	820
160: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set	821
161: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set.....	822
162: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - response rates - full analysis set	823
163: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - response rates - subjects still remaining in study (at respective timepoint) - full analysis set.....	824
164: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - response rates - full analysis set	825

165: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - response rates - subjects still remaining in study (at respective timepoint) - full analysis set.....	826
166: REAL 3 and REAL 4 - Summary of TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set.....	827
167: REAL 3 and REAL 4 - Summary of change from baseline in TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set	829
168: REAL 3 and REAL 4 - Summary of TB-CGHD-O scores by visit - full analysis set	831
169: REAL 3 and REAL 4 - matrix of interaction terms p-values.....	833

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

1: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	146	146 (100)	146 (100)	146 (100)	-3.07 (1.2)	-1.84 (1.0)	1.25 (0.0)	82	82 (100)	82 (100)	82 (100)	-3.46 (1.4)	-2.15 (1.1)	1.25 (0.0)	-0.01 [-0.13;0.11] 0.8708	-0.12 [-0.39;0.15]	
Age group																	0.7488
<6 years	72	72 (100)	72 (100)	72 (100)	-3.08 (1.1)	-1.67 (1.0)	1.46 (0.1)	40	40 (100)	40 (100)	40 (100)	-3.67 (1.5)	-2.14 (1.2)	1.45 (0.1)	0.01 [-0.15;0.17] 0.9327	-0.20 [-0.59;0.19]	
>=6 years	74	74 (100)	74 (100)	74 (100)	-3.06 (1.2)	-2.00 (1.0)	1.07 (0.0)	42	42 (100)	42 (100)	42 (100)	-3.25 (1.4)	-2.16 (1.0)	1.07 (0.0)	0.00 [-0.11;0.12] 0.9480	-0.05 [-0.43;0.33]	
Sex																	0.4684
Female	39	39 (100)	39 (100)	39 (100)	-3.55 (1.7)	-2.12 (1.3)	1.48 (0.1)	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	-4.01 (1.8)	-2.42 (1.2)	1.50 (0.1)	-0.01 [-0.24;0.21] 0.9078	-0.19 [-0.71;0.33]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction
 *: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:26 - tconmeta.sas/tconhdsfasmata.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	107	107 (100)	107 (100)	107 (100)	-2.90 (0.9)	-1.74 (0.8)	1.18 (0.0)	59	59 (100)	59 (100)	59 (100)	-3.24 (1.2)	-2.04 (1.0)	1.16 (0.0)	0.02 [-0.09;0.12] 0.7530	-0.07 [-0.39;0.24]	
Region																	0.0928
EU**	17	17 (100)	17 (100)	17 (100)	-2.80 (0.7)	-1.35 (0.6)	1.44 (0.1)	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	-2.93 (0.6)	-1.58 (0.7)	1.40 (0.3)	0.04 [-4.76;4.85] 0.9255	0.16 [-0.68;1.00]	
Japan	22	22 (100)	22 (100)	22 (100)	-2.96 (0.6)	-1.88 (0.5)	1.14 (0.1)	14	14 (100)	14 (100)	14 (100)	-3.30 (0.6)	-2.32 (0.6)	0.85 (0.1)	0.29 [0.01;0.57] 0.0419	0.22 [-0.45;0.89]	
Rest of the world	107	107 (100)	107 (100)	107 (100)	-3.14 (1.3)	-1.91 (1.1)	1.26 (0.0)	60	60 (100)	60 (100)	60 (100)	-3.56 (1.6)	-2.18 (1.2)	1.30 (0.0)	-0.04 [-0.16;0.08] 0.5064	-0.24 [-0.55;0.08]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction
 *: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline in height SDS was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:26 - tconmeta.sas/tconhsdsfasmata.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

2: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	113 (80.1)	118 (83.7)	138 (85.5)	34.09 (15.5)	29.10 (13.5)	-5.11 (1.1)	77	66 (85.7)	63 (81.8)	76 (82.9)	33.59 (16.1)	31.91 (13.3)	-1.88 (1.9)	-3.23 [-7.56;1.10] 0.1420	-0.21 [-0.54;0.11]	
Age group																	0.8517
<6 years	70	55 (78.6)	62 (88.6)	68 (91.2)	35.38 (15.4)	30.38 (13.2)	-4.96 (1.5)	36	30 (83.3)	27 (75.0)	35 (77.1)	32.71 (17.7)	32.33 (13.5)	-0.35 (2.7)	-4.62 [-10.85;1.61] 0.1438	-0.35 [-0.83;0.14]	
>=6 years	71	58 (81.7)	56 (78.9)	70 (80.0)	32.87 (15.6)	27.68 (13.8)	-5.14 (1.7)	41	36 (87.8)	36 (87.8)	41 (87.8)	34.32 (14.9)	31.60 (13.4)	-2.56 (2.2)	-2.58 [-8.05;2.90] 0.3526	-0.11 [-0.55;0.33]	
Sex																	0.8163
Female	39	30 (76.9)	30 (76.9)	39 (76.9)	36.94 (15.9)	30.21 (15.6)	-6.58 (2.5)	23	20 (87.0)	18 (78.3)	22 (81.8)	32.81 (15.7)	30.56 (8.6)	-3.25 (2.8)	-3.33 [-11.05;4.38] 0.3907	-0.44 [-1.07;0.19]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:26 - tconmeta.sas/tcontrimphysw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	83 (81.4)	88 (86.3)	99 (88.9)	33.06 (15.3)	28.72 (12.7)	-4.31 (1.3)	54	46 (85.2)	45 (83.3)	54 (83.3)	33.92 (16.5)	32.45 (14.9)	-1.16 (2.2)	-3.15 [-8.17;1.87] 0.2160	-0.10 [-0.48;0.28]	
Region																	0.1531
EU**	15	10 (66.7)	13 (86.7)	15 (86.7)	30.83 (15.0)	27.88 (16.1)	not est.	5	4 (80.0)	5 (100)	5 (100)	32.29 (12.3)	25.83 (10.4)	not est.	not est.	0.04 [-1.14;1.22]	
Japan	22	22 (100)	20 (90.9)	22 (90.9)	30.78 (13.5)	32.81 (15.1)	not est.	14	13 (92.9)	13 (92.9)	14 (92.9)	34.13 (16.5)	31.25 (11.4)	not est.	not est.	0.24 [-0.46;0.94]	
Rest of the world	104	81 (77.9)	85 (81.7)	101 (84.2)	35.39 (16.0)	28.41 (12.7)	-6.57 (1.3)	58	49 (84.5)	45 (77.6)	57 (78.9)	33.55 (16.6)	32.78 (14.2)	-0.69 (2.1)	-5.88 [-10.71;-1.05] 0.0174	-0.36 [-0.75;0.03]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:26 - tconmeta.sas/tcontrimphysw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

3: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	106 (75.2)	105 (74.5)	138 (76.1)	18.83 (19.3)	16.09 (18.9)	-4.02 (1.7)	77	60 (77.9)	59 (76.6)	76 (77.6)	22.57 (24.1)	14.65 (19.6)	-7.25 (2.7)	3.23 [-3.28;9.74] 0.3257	0.23 [-0.12;0.58]	
Age group																	0.5561
<6 years	70	48 (68.6)	49 (70.0)	68 (72.1)	13.37 (17.5)	12.54 (17.0)	-0.96 (1.9)	36	26 (72.2)	24 (66.7)	35 (68.6)	15.79 (19.2)	12.07 (14.0)	-0.75 (3.4)	-0.21 [-8.35;7.93] 0.9589	0.04 [-0.52;0.59]	
>=6 years	71	58 (81.7)	56 (78.9)	70 (80.0)	23.35 (19.7)	19.20 (20.1)	-6.04 (2.0)	41	34 (82.9)	35 (85.4)	41 (85.4)	27.76 (26.3)	16.43 (22.6)	-10.56 (3.3)	4.51 [-3.18;12.20] 0.2457	0.29 [-0.16;0.74]	
Sex																	0.2439
Female	39	29 (74.4)	30 (76.9)	39 (76.9)	21.62 (21.8)	19.17 (17.8)	-2.19 (2.9)	23	18 (78.3)	16 (69.6)	22 (72.7)	23.84 (24.8)	11.85 (14.4)	-10.47 (3.2)	8.28 [-0.31;16.87] 0.0584	0.28 [-0.40;0.95]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimemo26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	77 (75.5)	75 (73.5)	99 (75.8)	17.78 (18.3)	14.86 (19.3)	-4.62 (1.6)	54	42 (77.8)	43 (79.6)	54 (79.6)	22.02 (24.0)	15.70 (21.2)	-5.68 (3.0)	1.05 [-5.71;7.82] 0.7578	0.20 [-0.20;0.61]	
Region																	0.5096
EU**	15	10 (66.7)	11 (73.3)	15 (73.3)	8.13 (13.8)	9.09 (11.3)	not est.	5	3 (60.0)	5 (100)	5 (100)	8.33 (9.5)	7.92 (8.1)	not est.	not est.	-0.05 [-1.38;1.28]	
Japan	22	18 (81.8)	19 (86.4)	22 (86.4)	10.76 (15.3)	9.54 (15.6)	-2.48 (2.4)	14	12 (85.7)	12 (85.7)	14 (85.7)	8.33 (10.4)	9.90 (14.0)	-3.86 (3.0)	1.38 [-5.80;8.56] 0.6982	-0.20 [-0.96;0.56]	
Rest of the world	104	78 (75.0)	75 (72.1)	101 (74.3)	22.06 (19.8)	18.78 (20.0)	-4.63 (1.8)	58	45 (77.6)	42 (72.4)	57 (73.7)	27.31 (25.6)	16.82 (21.6)	-8.89 (3.1)	4.26 [-2.77;11.29] 0.2321	0.33 [-0.08;0.74]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimemo26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

4: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	108 (76.6)	117 (83.0)	138 (84.8)	37.08 (21.1)	33.37 (23.3)	-6.46 (2.0)	77	67 (87.0)	57 (74.0)	76 (75.0)	41.73 (20.3)	31.51 (21.1)	-9.75 (2.8)	3.30 [-3.63;10.22] 0.3473	0.30 [-0.04;0.64]	
Age group																	0.2810
<6 years	70	51 (72.9)	58 (82.9)	68 (85.3)	33.50 (21.1)	32.18 (22.3)	-3.52 (2.7)	36	31 (86.1)	24 (66.7)	35 (68.6)	38.17 (16.6)	32.12 (17.1)	-1.98 (3.7)	-1.54 [-10.63;7.56] 0.7371	0.07 [-0.43;0.58]	
>=6 years	71	57 (80.3)	59 (83.1)	70 (84.3)	40.28 (20.7)	34.53 (24.5)	-9.45 (2.8)	41	36 (87.8)	33 (80.5)	41 (80.5)	44.79 (22.8)	31.06 (23.8)	-15.54 (4.3)	6.09 [-4.18;16.36] 0.2412	0.42 [-0.04;0.87]	
Sex																	0.9217
Female	39	30 (76.9)	29 (74.4)	39 (74.4)	44.31 (20.0)	29.89 (17.8)	-11.05 (3.7)	23	20 (87.0)	15 (65.2)	22 (68.2)	39.38 (18.9)	26.11 (21.5)	-18.07 (5.5)	7.02 [-6.29;20.33] 0.2921	0.07 [-0.60;0.75]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimsocw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	78 (76.5)	88 (86.3)	99 (88.9)	34.29 (21.0)	34.52 (24.9)	-3.93 (2.2)	54	47 (87.0)	42 (77.8)	54 (77.8)	42.73 (21.0)	33.43 (20.8)	-8.61 (3.4)	4.68 [-3.37;12.73] 0.2519	0.40 [0.01;0.79]	
Region																	0.0823
EU**	15	10 (66.7)	12 (80.0)	15 (80.0)	27.50 (16.7)	31.94 (19.7)	not est.	5	4 (80.0)	2 (40.0)	5 (40.0)	39.58 (12.5)	50.00 (17.7)	not est.	not est.	-0.22 [-1.77;1.33]	
Japan	22	21 (95.5)	21 (95.5)	22 (95.5)	35.12 (20.9)	31.15 (21.4)	not est.	14	14 (100)	12 (85.7)	14 (85.7)	33.93 (18.9)	36.11 (17.2)	not est.	not est.	-0.38 [-1.11;0.34]	
Rest of the world	104	77 (74.0)	84 (80.8)	101 (83.2)	38.85 (21.5)	34.13 (24.4)	-7.07 (2.3)	58	49 (84.5)	43 (74.1)	57 (75.4)	44.13 (20.9)	29.36 (21.9)	-15.50 (3.5)	8.43 [-0.01;16.88] 0.0502	0.49 [0.09;0.89]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimsocw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

5: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial- full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 26	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	112 (79.4)	117 (83.0)	138 (84.8)	30.28 (13.8)	26.91 (15.0)	-4.71 (1.2)	77	66 (85.7)	62 (80.5)	76 (81.6)	33.39 (16.0)	26.09 (13.5)	-6.76 (1.7)	2.05 [-2.14;6.25] 0.3339	0.31 [-0.02;0.64]	
Age group																	0.4908
<6 years	70	54 (77.1)	59 (84.3)	68 (86.8)	28.27 (13.5)	26.90 (14.9)	-1.84 (1.6)	36	30 (83.3)	26 (72.2)	35 (74.3)	30.22 (14.0)	26.04 (10.5)	-2.30 (2.1)	0.46 [-4.86;5.78] 0.8640	0.09 [-0.40;0.59]	
>=6 years	71	58 (81.7)	58 (81.7)	70 (82.9)	32.15 (14.0)	26.92 (15.2)	-6.41 (1.6)	41	36 (87.8)	36 (87.8)	41 (87.8)	36.03 (17.3)	26.12 (15.4)	-9.90 (2.4)	3.49 [-2.12;9.10] 0.2204	0.42 [-0.02;0.86]	
Sex																	0.7923
Female	39	30 (76.9)	30 (76.9)	39 (76.9)	34.49 (13.5)	26.54 (11.9)	-6.30 (2.0)	23	20 (87.0)	18 (78.3)	22 (81.8)	32.24 (14.2)	22.88 (11.0)	-10.99 (2.5)	4.69 [-1.86;11.24] 0.1573	0.11 [-0.52;0.73]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimtotw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial- full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	82 (80.4)	87 (85.3)	99 (87.9)	28.74 (13.7)	27.04 (16.0)	-3.35 (1.3)	54	46 (85.2)	44 (81.5)	54 (81.5)	33.89 (16.9)	27.40 (14.3)	-6.00 (2.0)	2.65 [-2.21;7.50] 0.2833	0.38 [-0.01;0.77]	
Region																	0.7426
EU**	15	10 (66.7)	13 (86.7)	15 (86.7)	22.15 (9.3)	23.50 (10.3)	not est.	5	4 (80.0)	5 (100)	5 (100)	28.21 (8.4)	21.04 (10.2)	not est.	not est.	0.31 [-0.87;1.50]	
Japan	22	21 (95.5)	21 (95.5)	22 (95.5)	26.98 (13.1)	26.26 (15.1)	-1.96 (2.1)	14	13 (92.9)	12 (85.7)	14 (85.7)	26.74 (13.9)	25.23 (11.0)	-2.50 (2.2)	0.54 [-6.06;7.15] 0.8678	0.03 [-0.68;0.75]	
Rest of the world	104	81 (77.9)	83 (79.8)	101 (82.2)	32.14 (14.1)	27.61 (15.6)	-5.15 (1.4)	58	49 (84.5)	45 (77.6)	57 (78.9)	35.58 (16.6)	26.88 (14.4)	-8.39 (2.1)	3.24 [-1.72;8.21] 0.1985	0.36 [-0.03;0.75]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimtotw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

6: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	113 (80.1)	128 (90.8)	141 (90.8)	34.09 (15.5)	30.06 (12.4)	-4.54 (1.1)	77	66 (85.7)	68 (88.3)	77 (88.3)	33.59 (16.1)	30.30 (15.5)	-4.13 (1.6)	-0.41 [-4.25;3.43] 0.8327	-0.00 [-0.32;0.32]	
Age group																	0.2344
<6 years	70	55 (78.6)	64 (91.4)	70 (91.4)	35.38 (15.4)	32.81 (11.5)	-3.18 (1.5)	36	30 (83.3)	31 (86.1)	36 (86.1)	32.71 (17.7)	29.10 (17.9)	-5.02 (2.6)	1.84 [-4.13;7.81] 0.5407	0.12 [-0.35;0.58]	
>=6 years	71	58 (81.7)	64 (90.1)	71 (90.1)	32.87 (15.6)	27.31 (12.7)	-5.80 (1.7)	41	36 (87.8)	37 (90.2)	41 (90.2)	34.32 (14.9)	31.31 (13.3)	-3.85 (2.2)	-1.95 [-7.42;3.52] 0.4810	-0.12 [-0.56;0.32]	
Sex																	0.7058
Female	39	30 (76.9)	36 (92.3)	39 (92.3)	36.94 (15.9)	30.61 (12.2)	-6.05 (2.5)	23	20 (87.0)	21 (91.3)	23 (91.3)	32.81 (15.7)	28.97 (12.7)	-4.36 (2.6)	-1.69 [-8.92;5.55] 0.6421	-0.25 [-0.84;0.35]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimphysw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	83 (81.4)	92 (90.2)	102 (90.2)	33.06 (15.3)	29.85 (12.5)	-3.89 (1.3)	54	46 (85.2)	47 (87.0)	54 (87.0)	33.92 (16.5)	30.90 (16.7)	-3.80 (2.2)	-0.08 [-5.06;4.89] 0.9732	0.09 [-0.29;0.47]	
Region																	0.0710
EU**	15	10 (66.7)	14 (93.3)	15 (93.3)	30.83 (15.0)	37.20 (14.0)	not est.	5	4 (80.0)	4 (80.0)	5 (80.0)	32.29 (12.3)	25.52 (11.3)	not est.	not est.	0.76 [-0.58;2.10]	
Japan	22	22 (100)	21 (95.5)	22 (95.5)	30.78 (13.5)	34.92 (10.5)	not est.	14	13 (92.9)	12 (85.7)	14 (85.7)	34.13 (16.5)	32.47 (20.2)	not est.	not est.	0.72 [-0.04;1.47]	
Rest of the world	104	81 (77.9)	93 (89.4)	104 (89.4)	35.39 (16.0)	27.89 (11.9)	-7.30 (1.3)	58	49 (84.5)	52 (89.7)	58 (89.7)	33.55 (16.6)	30.17 (14.7)	-3.79 (1.9)	-3.52 [-8.14;1.11] 0.1351	-0.24 [-0.61;0.13]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:27 - tconmeta.sas/tcontrimphysw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

7: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	106 (75.2)	119 (84.4)	141 (84.4)	18.83 (19.3)	9.66 (13.2)	-11.24 (1.0)	77	60 (77.9)	67 (87.0)	77 (87.0)	22.57 (24.1)	13.77 (16.0)	-8.15 (2.1)	-3.09 [-7.64;1.45] 0.1792	-0.02 [-0.35;0.32]	
Age group																	0.4302
<6 years	70	48 (68.6)	57 (81.4)	70 (81.4)	13.37 (17.5)	7.24 (11.4)	-7.59 (1.9)	36	26 (72.2)	30 (83.3)	36 (83.3)	15.79 (19.2)	11.53 (12.9)	-1.32 (2.9)	-6.27 [-13.36;0.82] 0.0822	-0.16 [-0.65;0.33]	
>=6 years	71	58 (81.7)	62 (87.3)	71 (87.3)	23.35 (19.7)	11.90 (14.3)	-13.49 (2.0)	41	34 (82.9)	37 (90.2)	41 (90.2)	27.76 (26.3)	15.60 (18.1)	-13.15 (3.4)	-0.34 [-8.05;7.36] 0.9292	0.09 [-0.36;0.55]	
Sex																	0.4924
Female	39	29 (74.4)	34 (87.2)	39 (87.2)	21.62 (21.8)	9.19 (11.1)	-11.90 (2.9)	23	18 (78.3)	21 (91.3)	23 (91.3)	23.84 (24.8)	12.10 (11.7)	-11.80 (3.2)	-0.10 [-8.60;8.41] 0.9819	0.06 [-0.56;0.67]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimemo52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	77 (75.5)	85 (83.3)	102 (83.3)	17.78 (18.3)	9.85 (13.9)	-10.35 (1.5)	54	42 (77.8)	46 (85.2)	54 (85.2)	22.02 (24.0)	14.54 (17.7)	-6.38 (2.9)	-3.96 [-10.47;2.54] 0.2297	-0.07 [-0.46;0.33]	
Region																	0.2354
EU**	15	10 (66.7)	13 (86.7)	15 (86.7)	8.13 (13.8)	10.58 (14.1)	not est.	5	3 (60.0)	5 (100)	5 (100)	8.33 (9.5)	13.75 (24.0)	not est.	not est.	-0.88 [-2.23;0.47]	
Japan	22	18 (81.8)	21 (95.5)	22 (95.5)	10.76 (15.3)	6.45 (8.4)	-3.79 (2.2)	14	12 (85.7)	12 (85.7)	14 (85.7)	8.33 (10.4)	7.29 (9.2)	1.17 (2.9)	-4.96 [-12.14;2.23] 0.1703	-0.17 [-0.92;0.58]	
Rest of the world	104	78 (75.0)	85 (81.7)	104 (81.7)	22.06 (19.8)	10.32 (14.0)	-13.20 (1.8)	58	45 (77.6)	50 (86.2)	58 (86.2)	27.31 (25.6)	15.33 (16.4)	-11.19 (2.8)	-2.00 [-8.52;4.51] 0.5435	0.05 [-0.34;0.44]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimemo52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

8: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	108 (76.6)	125 (88.7)	141 (88.7)	37.08 (21.1)	24.27 (20.0)	-15.70 (1.9)	77	67 (87.0)	65 (84.4)	77 (84.4)	41.73 (20.3)	28.59 (24.0)	-10.99 (2.9)	-4.71 [-11.58;2.17] 0.1773	-0.08 [-0.41;0.24]	
Age group																	0.2449
<6 years	70	51 (72.9)	63 (90.0)	70 (90.0)	33.50 (21.1)	22.42 (19.7)	-14.36 (2.7)	36	31 (86.1)	30 (83.3)	36 (83.3)	38.17 (16.6)	30.00 (18.3)	-5.99 (3.1)	-8.37 [-16.65;-0.10] 0.0475	-0.27 [-0.74;0.19]	
>=6 years	71	57 (80.3)	62 (87.3)	71 (87.3)	40.28 (20.7)	26.14 (20.4)	-16.65 (2.9)	41	36 (87.8)	35 (85.4)	41 (85.4)	44.79 (22.8)	27.38 (28.2)	-16.64 (4.3)	-0.01 [-10.34;10.33] 0.9991	0.07 [-0.38;0.52]	
Sex																	0.6505
Female	39	30 (76.9)	36 (92.3)	39 (92.3)	44.31 (20.0)	21.53 (16.8)	-22.19 (3.5)	23	20 (87.0)	20 (87.0)	23 (87.0)	39.38 (18.9)	22.92 (21.8)	-19.37 (4.9)	-2.82 [-15.06;9.41] 0.6433	-0.08 [-0.66;0.51]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimsocw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	78 (76.5)	89 (87.3)	102 (87.3)	34.29 (21.0)	25.37 (21.2)	-13.17 (2.3)	54	47 (87.0)	45 (83.3)	54 (83.3)	42.73 (21.0)	31.11 (24.7)	-7.72 (3.3)	-5.44 [-13.40;2.51] 0.1777	-0.11 [-0.50;0.27]	
Region																	0.5722
EU**	15	10 (66.7)	14 (93.3)	15 (93.3)	27.50 (16.7)	21.43 (15.6)	not est.	5	4 (80.0)	4 (80.0)	5 (80.0)	39.58 (12.5)	25.00 (24.5)	not est.	not est.	0.03 [-1.15;1.21]	
Japan	22	21 (95.5)	21 (95.5)	22 (95.5)	35.12 (20.9)	23.02 (19.5)	not est.	14	14 (100)	13 (92.9)	14 (92.9)	33.93 (18.9)	35.26 (23.4)	not est.	not est.	-0.53 [-1.24;0.18]	
Rest of the world	104	77 (74.0)	90 (86.5)	104 (86.5)	38.85 (21.5)	25.00 (20.9)	-17.17 (2.3)	58	49 (84.5)	48 (82.8)	58 (82.8)	44.13 (20.9)	27.08 (24.3)	-14.52 (3.3)	-2.65 [-10.82;5.52] 0.5214	0.02 [-0.36;0.40]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimsocw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

9: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	112 (79.4)	127 (90.1)	141 (90.1)	30.28 (13.8)	21.88 (12.1)	-10.40 (1.0)	77	66 (85.7)	69 (89.6)	77 (89.6)	33.39 (16.0)	24.02 (13.5)	-8.93 (1.4)	-1.47 [-4.86;1.93] 0.3943	0.04 [-0.28;0.36]	
Age group																	0.6051
<6 years	70	54 (77.1)	64 (91.4)	70 (91.4)	28.27 (13.5)	21.79 (12.1)	-8.57 (1.6)	36	30 (83.3)	31 (86.1)	36 (86.1)	30.22 (14.0)	23.53 (11.6)	-6.05 (1.9)	-2.52 [-7.52;2.48] 0.3190	-0.07 [-0.53;0.39]	
>=6 years	71	58 (81.7)	63 (88.7)	71 (88.7)	32.15 (14.0)	21.97 (12.1)	-11.79 (1.6)	41	36 (87.8)	38 (92.7)	41 (92.7)	36.03 (17.3)	24.42 (15.1)	-11.11 (2.4)	-0.67 [-6.27;4.92] 0.8118	0.11 [-0.33;0.55]	
Sex																	0.7298
Female	39	30 (76.9)	36 (92.3)	39 (92.3)	34.49 (13.5)	20.70 (9.0)	-13.74 (1.9)	23	20 (87.0)	21 (91.3)	23 (91.3)	32.24 (14.2)	20.70 (9.9)	-13.55 (2.3)	-0.19 [-6.23;5.85] 0.9501	-0.09 [-0.67;0.49]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimtotw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	N	N (%)		n/M (%)	Mean (SD)		Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	82 (80.4)	91 (89.2)	102 (89.2)	28.74 (13.7)	22.35 (13.1)	-8.95 (1.3)	54	46 (85.2)	48 (88.9)	54 (88.9)	33.89 (16.9)	25.47 (14.7)	-6.87 (2.0)	-2.08 [-6.81;2.65] 0.3863	0.07 [-0.31;0.45]	
Region																	0.9874
EU**	15	10 (66.7)	14 (93.3)	15 (93.3)	22.15 (9.3)	23.64 (11.7)	not est.	5	4 (80.0)	5 (100)	5 (100)	28.21 (8.4)	19.65 (14.7)	not est.	not est.	0.06 [-1.12;1.24]	
Japan	22	21 (95.5)	22 (100)	22 (100)	26.98 (13.1)	21.51 (9.7)	-6.42 (2.0)	14	13 (92.9)	13 (92.9)	14 (92.9)	26.74 (13.9)	25.67 (16.5)	-4.92 (2.2)	-1.50 [-8.04;5.04] 0.6436	-0.12 [-0.83;0.59]	
Rest of the world	104	81 (77.9)	91 (87.5)	104 (87.5)	32.14 (14.1)	21.70 (12.7)	-12.17 (1.4)	58	49 (84.5)	51 (87.9)	58 (87.9)	35.58 (16.6)	24.03 (12.8)	-10.59 (2.0)	-1.57 [-6.35;3.20] 0.5156	0.06 [-0.31;0.43]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CFB: change from baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-0 scores was analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontrimtotw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

10: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical score -statistical analysis - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	121 (85.8)	138 (87.7)	NA	12.60 (12.4)	12.24 (1.1)	77	NA	64 (83.1)	76 (84.2)	NA	15.56 (14.2)	16.20 (1.8)	-3.95 [-8.14;0.24] 0.0642	-0.23 [-0.53;0.08]	
Age group																	0.5220
<6 years	70	NA	62 (88.6)	68 (91.2)	NA	12.84 (12.6)	12.76 (1.5)	36	NA	26 (72.2)	35 (74.3)	NA	17.39 (15.7)	18.55 (3.0)	-5.78 [-12.57;1.00] 0.0937	-0.33 [-0.79;0.13]	
>=6 years	71	NA	59 (83.1)	70 (84.3)	NA	12.36 (12.3)	11.23 (1.4)	41	NA	38 (92.7)	41 (92.7)	NA	14.31 (13.2)	15.10 (2.4)	-3.87 [-9.36;1.62] 0.1639	-0.15 [-0.56;0.26]	
Sex																	0.8170
Female	39	NA	31 (79.5)	39 (79.5)	NA	15.52 (12.8)	16.05 (2.1)	23	NA	19 (82.6)	22 (86.4)	NA	16.45 (12.5)	16.17 (2.9)	-0.12 [-6.83;6.59] 0.9703	-0.07 [-0.64;0.50]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontbophysw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - physical score -statistical analysis - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	base	N (%) week 26	n/M (%)	base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	N	base	N (%) week 26	n/M (%)	base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	90 (88.2)	99 (90.9)	NA	11.60 (12.2)	11.15 (1.2)	54	NA	45 (83.3)	54 (83.3)	NA	15.19 (15.0)	14.68 (2.2)	-3.54 [-8.53;1.46] 0.1635	-0.27 [-0.63;0.09]	
Region																	0.1253
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	9.29 (8.7)	9.47 (3.4)	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	20.00 (14.3)	18.84 (10.7)	-9.37 [-39.44;20.70] 0.4288	-0.99 [-2.07;0.09]	
Japan	22	NA	22 (100)	22 (100)	NA	12.88 (12.4)	not est.	14	NA	12 (85.7)	14 (85.7)	NA	19.79 (15.7)	not est.	not est.	-0.49 [-1.21;0.22]	
Rest of the world	104	NA	86 (82.7)	101 (85.1)	NA	13.03 (13.0)	12.39 (1.2)	58	NA	47 (81.0)	57 (82.5)	NA	14.01 (13.8)	14.97 (2.0)	-2.58 [-7.08;1.93] 0.2592	-0.07 [-0.43;0.28]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:28 - tconmeta.sas/tcontbophysw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

11: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	117 (83.0)	138 (84.8)	NA	16.94 (17.9)	16.61 (1.6)	77	NA	62 (80.5)	76 (81.6)	NA	17.53 (19.5)	17.71 (2.7)	-1.11 [-7.37;5.15] 0.7266	-0.03 [-0.34;0.28]	
Age group																	0.9145
<6 years	70	NA	58 (82.9)	68 (85.3)	NA	18.36 (18.0)	18.35 (2.3)	36	NA	25 (69.4)	35 (71.4)	NA	19.47 (19.1)	19.20 (4.4)	-0.85 [-10.81;9.12] 0.8662	-0.06 [-0.53;0.41]	
>=6 years	71	NA	59 (83.1)	70 (84.3)	NA	15.55 (17.8)	14.82 (2.1)	41	NA	37 (90.2)	41 (90.2)	NA	16.22 (20.0)	14.75 (3.3)	0.07 [-7.78;7.92] 0.9855	-0.04 [-0.45;0.38]	
Sex																	0.1395
Female	39	NA	30 (76.9)	39 (76.9)	NA	22.36 (23.4)	22.50 (3.5)	23	NA	18 (78.3)	22 (81.8)	NA	14.07 (17.8)	14.83 (4.1)	7.67 [-1.89;17.23] 0.1125	0.38 [-0.21;0.97]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontboemo26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - emotional well-being score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	87 (85.3)	99 (87.9)	NA	15.08 (15.2)	14.70 (1.7)	54	NA	44 (81.5)	54 (81.5)	NA	18.94 (20.2)	17.83 (3.0)	-3.13 [-10.05;3.79] 0.3720	-0.23 [-0.59;0.14]	
Region																	0.6212
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	17.69 (14.1)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	23.17 (18.3)	not est.	not est.	-0.34 [-1.38;0.70]	
Japan	22	NA	21 (95.5)	22 (95.5)	NA	18.49 (24.8)	not est.	14	NA	12 (85.7)	14 (85.7)	NA	20.14 (21.7)	not est.	not est.	-0.07 [-0.78;0.64]	
Rest of the world	104	NA	83 (79.8)	101 (82.2)	NA	16.44 (16.5)	16.32 (1.9)	58	NA	45 (77.6)	57 (78.9)	NA	16.20 (19.3)	16.30 (3.0)	0.02 [-6.98;7.01] 0.9961	0.01 [-0.35;0.38]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontboemo26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

12: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	119 (84.4)	138 (86.2)	NA	5.29 (9.4)	5.33 (0.8)	77	NA	65 (84.4)	76 (85.5)	NA	8.78 (11.5)	8.71 (1.5)	-3.39 [-6.69;-0.08] 0.0446	-0.34 [-0.65;-0.04]	
Age group																	0.2186
<6 years	70	NA	62 (88.6)	68 (91.2)	NA	4.40 (8.2)	4.58 (0.9)	36	NA	28 (77.8)	35 (80.0)	NA	9.45 (12.6)	9.78 (2.3)	-5.20 [-10.08;-0.31] 0.0373	-0.51 [-0.96;-0.06]	
>=6 years	71	NA	57 (80.3)	70 (81.4)	NA	6.25 (10.6)	6.08 (1.3)	41	NA	37 (90.2)	41 (90.2)	NA	8.28 (10.7)	8.23 (1.8)	-2.15 [-6.58;2.28] 0.3388	-0.19 [-0.60;0.23]	
Sex																	0.4741
Female	39	NA	31 (79.5)	39 (79.5)	NA	6.12 (10.0)	6.19 (1.2)	23	NA	20 (87.0)	22 (90.9)	NA	10.94 (13.1)	10.70 (2.7)	-4.52 [-10.33;1.29] 0.1226	-0.42 [-0.99;0.15]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbointw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - interference score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	N	N (%) base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	88 (86.3)	99 (88.9)	NA	5.00 (9.2)	4.85 (0.9)	54	NA	45 (83.3)	54 (83.3)	NA	7.82 (10.7)	7.88 (1.5)	-3.03 [-6.63;0.56] 0.0973	-0.29 [-0.65;0.07]	
Region																	0.2478
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	1.92 (3.0)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	11.25 (18.4)	not est.	not est.	-0.93 [-2.00;0.15]	
Japan	22	NA	21 (95.5)	22 (95.5)	NA	7.94 (11.2)	not est.	14	NA	13 (92.9)	14 (92.9)	NA	12.02 (11.3)	not est.	not est.	-0.36 [-1.05;0.34]	
Rest of the world	104	NA	85 (81.7)	101 (84.2)	NA	5.15 (9.5)	5.11 (0.9)	58	NA	47 (81.0)	57 (82.5)	NA	7.62 (10.8)	8.04 (1.5)	-2.93 [-6.43;0.56] 0.0996	-0.25 [-0.60;0.11]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbointw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

13: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 26	n/M (%)	Mean base	(SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	113 (80.1)	138 (81.9)	NA	11.12 (10.3)	10.90 (0.9)	77	NA	61 (79.2)	76 (80.3)	NA	13.91 (12.4)	14.20 (1.7)	-3.30 [-7.14;0.53] 0.0907	-0.25 [-0.56;0.06]	
Age group																	0.7056
<6 years	70	NA	56 (80.0)	68 (82.4)	NA	11.41 (10.4)	11.85 (1.3)	36	NA	24 (66.7)	35 (68.6)	NA	15.73 (12.5)	15.55 (2.4)	-3.70 [-9.05;1.66] 0.1728	-0.39 [-0.87;0.10]	
>=6 years	71	NA	57 (80.3)	70 (81.4)	NA	10.84 (10.2)	10.52 (1.3)	41	NA	37 (90.2)	41 (90.2)	NA	12.73 (12.3)	12.11 (2.1)	-1.59 [-6.48;3.31] 0.5202	-0.17 [-0.58;0.25]	
Sex																	0.3715
Female	39	NA	30 (76.9)	39 (76.9)	NA	14.54 (13.2)	14.95 (1.9)	23	NA	18 (78.3)	22 (81.8)	NA	13.95 (12.0)	13.96 (2.5)	0.99 [-4.70;6.67] 0.7276	0.05 [-0.54;0.63]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbototsw26meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - overall score - week 26 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	base	N (%) week 26	n/M (%)	base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	N	base	N (%) week 26	n/M (%)	base	Mean (SD) week 26	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	83 (81.4)	99 (83.8)	NA	9.89 (8.7)	9.87 (1.0)	54	NA	43 (79.6)	54 (79.6)	NA	13.89 (12.7)	13.19 (1.8)	-3.32 [-7.43;0.80] 0.1125	-0.39 [-0.76;-0.02]	
Region																	0.3047
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	9.64 (6.4)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	18.14 (13.2)	not est.	not est.	-0.94 [-2.01;0.14]	
Japan	22	NA	20 (90.9)	22 (90.9)	NA	13.07 (14.6)	12.08 (2.8)	14	NA	11 (78.6)	14 (78.6)	NA	18.31 (14.4)	16.14 (4.7)	-4.06 [-16.56;8.44] 0.5048	-0.35 [-1.09;0.39]	
Rest of the world	104	NA	80 (76.9)	101 (79.2)	NA	10.88 (9.5)	10.97 (1.0)	58	NA	45 (77.6)	57 (78.9)	NA	12.36 (11.7)	12.86 (1.7)	-1.89 [-5.75;1.97] 0.3347	-0.14 [-0.51;0.22]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 26: Number of subjects with an observation at visit 5 (week 26), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbototsw26meta.txt

14: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	130 (92.2)	141 (92.2)	NA	10.58 (11.0)	10.41 (0.9)	77	NA	70 (90.9)	77 (90.9)	NA	14.32 (14.9)	14.45 (1.8)	-4.05 [-8.08;-0.01] 0.0495	-0.30 [-0.59;-0.01]	
Age group																	0.6558
<6 years	70	NA	66 (94.3)	70 (94.3)	NA	11.46 (11.4)	11.32 (1.4)	36	NA	32 (88.9)	36 (88.9)	NA	16.80 (16.8)	17.04 (2.8)	-5.71 [-12.17;0.75] 0.0820	-0.40 [-0.82;0.03]	
>=6 years	71	NA	64 (90.1)	71 (90.1)	NA	9.67 (10.7)	9.56 (1.4)	41	NA	38 (92.7)	41 (92.7)	NA	12.23 (12.9)	13.69 (2.4)	-4.13 [-9.58;1.32] 0.1348	-0.22 [-0.62;0.18]	
Sex																	0.2761
Female	39	NA	35 (89.7)	39 (89.7)	NA	11.25 (12.7)	11.85 (2.0)	23	NA	22 (95.7)	23 (95.7)	NA	17.14 (15.5)	16.40 (2.8)	-4.55 [-10.94;1.85] 0.1564	-0.42 [-0.96;0.12]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbophysw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - physical score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	base	N (%) week 52	n/M (%)	base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	N	base	N (%) week 52	n/M (%)	base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	95 (93.1)	102 (93.1)	NA	10.33 (10.4)	10.17 (1.1)	54	NA	48 (88.9)	54 (88.9)	NA	13.02 (14.6)	12.45 (2.2)	-2.27 [-7.20;2.65] 0.3622	-0.22 [-0.57;0.12]	
Region																	0.3003
EU**	15	NA	14 (93.3)	15 (93.3)	NA	8.93 (10.3)	9.06 (3.4)	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	16.25 (11.4)	14.02 (10.7)	-4.95 [-34.89;24.98] 0.6638	-0.66 [-1.70;0.38]	
Japan	22	NA	22 (100)	22 (100)	NA	13.35 (13.0)	not est.	14	NA	14 (100)	14 (100)	NA	20.83 (19.2)	not est.	not est.	-0.47 [-1.15;0.21]	
Rest of the world	104	NA	94 (90.4)	104 (90.4)	NA	10.17 (10.6)	10.15 (1.2)	58	NA	51 (87.9)	58 (87.9)	NA	12.34 (13.5)	13.41 (1.9)	-3.27 [-7.65;1.11] 0.1423	-0.18 [-0.52;0.16]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:29 - tconmeta.sas/tcontbophysw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

15: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	126 (89.4)	141 (89.4)	NA	14.00 (17.2)	13.97 (1.5)	77	NA	69 (89.6)	77 (89.6)	NA	17.73 (20.1)	18.84 (2.6)	-4.86 [-10.81;1.08] 0.1076	-0.20 [-0.50;0.09]	
Age group																	0.8023
<6 years	70	NA	63 (90.0)	70 (90.0)	NA	16.84 (17.3)	16.94 (2.3)	36	NA	32 (88.9)	36 (88.9)	NA	20.78 (23.3)	21.09 (4.0)	-4.14 [-13.44;5.15] 0.3769	-0.20 [-0.63;0.23]	
>=6 years	71	NA	63 (88.7)	71 (88.7)	NA	11.16 (16.7)	11.06 (2.0)	41	NA	37 (90.2)	41 (90.2)	NA	15.09 (16.8)	15.76 (3.2)	-4.70 [-12.49;3.09] 0.2335	-0.23 [-0.64;0.17]	
Sex																	0.8301
Female	39	NA	33 (84.6)	39 (84.6)	NA	13.89 (17.5)	14.00 (3.4)	23	NA	22 (95.7)	23 (95.7)	NA	18.56 (22.1)	19.43 (3.7)	-5.43 [-14.44;3.59] 0.2310	-0.24 [-0.78;0.30]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontboemo52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	93 (91.2)	102 (91.2)	NA	14.04 (17.2)	14.17 (1.7)	54	NA	47 (87.0)	54 (87.0)	NA	17.34 (19.4)	18.49 (3.0)	-4.32 [-11.10;2.46] 0.2086	-0.18 [-0.53;0.17]	
Region																	0.6521
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	13.14 (15.5)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	25.00 (27.2)	not est.	not est.	-0.59 [-1.64;0.46]	
Japan	22	NA	22 (100)	22 (100)	NA	13.94 (13.0)	not est.	14	NA	13 (92.9)	14 (92.9)	NA	17.18 (17.9)	not est.	not est.	-0.21 [-0.90;0.48]	
Rest of the world	104	NA	91 (87.5)	104 (87.5)	NA	14.14 (18.4)	14.29 (1.8)	58	NA	51 (87.9)	58 (87.9)	NA	17.16 (20.3)	18.45 (2.9)	-4.16 [-10.92;2.60] 0.2255	-0.16 [-0.50;0.19]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontboemo52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

16: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	131 (92.9)	141 (92.9)	NA	4.44 (7.4)	4.36 (0.7)	77	NA	72 (93.5)	77 (93.5)	NA	7.18 (10.5)	7.15 (1.3)	-2.79 [-5.79;0.21] 0.0682	-0.32 [-0.60;-0.03]	
Age group																	0.5706
<6 years	70	NA	67 (95.7)	70 (95.7)	NA	3.33 (6.6)	2.94 (0.9)	36	NA	34 (94.4)	36 (94.4)	NA	6.62 (10.4)	7.17 (2.1)	-4.23 [-8.71;0.25] 0.0637	-0.41 [-0.82;0.01]	
>=6 years	71	NA	64 (90.1)	71 (90.1)	NA	5.60 (8.1)	5.75 (1.2)	41	NA	38 (92.7)	41 (92.7)	NA	7.68 (10.7)	7.47 (1.8)	-1.72 [-6.04;2.61] 0.4322	-0.22 [-0.63;0.18]	
Sex																	0.3071
Female	39	NA	36 (92.3)	39 (92.3)	NA	3.94 (6.6)	3.96 (1.1)	23	NA	23 (100)	23 (100)	NA	8.61 (10.7)	8.68 (2.6)	-4.72 [-10.22;0.78] 0.0901	-0.55 [-1.08;-0.02]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontbointw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - interference score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	95 (93.1)	102 (93.1)	NA	4.63 (7.8)	4.69 (0.9)	54	NA	49 (90.7)	54 (90.7)	NA	6.51 (10.5)	6.03 (1.5)	-1.34 [-4.82;2.13] 0.4455	-0.21 [-0.56;0.13]	
Region																	0.9192
EU**	15	NA	14 (93.3)	15 (93.3)	NA	5.36 (8.4)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	3.75 (8.4)	not est.	not est.	0.18 [-0.84;1.20]	
Japan	22	NA	22 (100)	22 (100)	NA	5.30 (6.7)	not est.	14	NA	14 (100)	14 (100)	NA	10.86 (14.0)	not est.	not est.	-0.54 [-1.22;0.14]	
Rest of the world	104	NA	95 (91.3)	104 (91.3)	NA	4.10 (7.5)	4.03 (0.9)	58	NA	53 (91.4)	58 (91.4)	NA	6.53 (9.6)	6.71 (1.4)	-2.68 [-5.99;0.63] 0.1112	-0.29 [-0.63;0.05]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontbointw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

17: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	N	N base	N (%) week 52	n/M (%)	Mean base	(SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	141	NA	126 (89.4)	141 (89.4)	NA	9.65 (9.5)	9.60 (0.8)	77	NA	68 (88.3)	77 (88.3)	NA	12.21 (10.9)	12.95 (1.4)	-3.35 [-6.65;-0.05] 0.0466	-0.25 [-0.55;0.04]	
Age group																	0.8063
<6 years	70	NA	63 (90.0)	70 (90.0)	NA	10.60 (9.1)	10.59 (1.2)	36	NA	31 (86.1)	36 (86.1)	NA	13.29 (11.8)	13.63 (2.2)	-3.04 [-8.04;1.96] 0.2297	-0.26 [-0.70;0.17]	
>=6 years	71	NA	63 (88.7)	71 (88.7)	NA	8.70 (9.9)	8.67 (1.2)	41	NA	37 (90.2)	41 (90.2)	NA	11.30 (10.0)	12.01 (2.1)	-3.34 [-8.20;1.51] 0.1742	-0.26 [-0.67;0.15]	
Sex																	0.3024
Female	39	NA	33 (84.6)	39 (84.6)	NA	9.91 (10.3)	10.06 (1.8)	23	NA	22 (95.7)	23 (95.7)	NA	14.65 (12.2)	14.73 (2.3)	-4.67 [-10.01;0.66] 0.0843	-0.42 [-0.97;0.13]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-O: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Sex': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontbototsw52meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-0 - overall score - week 52 - in-trial - full analysis set

	somapacitan							Norditropin							somapacitan vs. Norditropin		
	N	base	N (%) week 52	n/M (%)	base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	N	base	N (%) week 52	n/M (%)	base	Mean (SD) week 52	Est. (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Male	102	NA	93 (91.2)	102 (91.2)	NA	9.56 (9.3)	9.63 (1.0)	54	NA	46 (85.2)	54 (85.2)	NA	11.04 (10.1)	12.08 (1.8)	-2.44 [-6.49;1.61] 0.2346	-0.15 [-0.51;0.20]	
Region																	0.5638
EU**	15	NA	13 (86.7)	15 (86.7)	NA	9.19 (8.8)	not est.	5	NA	5 (100)	5 (100)	NA	15.00 (12.2)	not est.	not est.	-0.56 [-1.61;0.48]	
Japan	22	NA	22 (100)	22 (100)	NA	10.86 (9.0)	11.04 (2.6)	14	NA	13 (92.9)	14 (92.9)	NA	14.54 (13.5)	13.79 (4.5)	-2.75 [-14.39;8.88] 0.6272	-0.33 [-1.02;0.36]	
Rest of the world	104	NA	91 (87.5)	104 (87.5)	NA	9.42 (9.8)	9.45 (1.0)	58	NA	50 (86.2)	58 (86.2)	NA	11.32 (10.1)	12.46 (1.6)	-3.01 [-6.77;0.75] 0.1157	-0.19 [-0.54;0.16]	

N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 7 (week 52), %: proportion of subjects still in study who have a calculated score, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, M: Number of subjects still remaining in the study, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer, n: Number of subjects with a calculated score, not est.: not estimated, p-value int.: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction, p-value int.: p-value interaction

*: p-value interaction < 0.05.

** EU includes the countries Austria, France, Germany, Italy, Latvia, Poland, Slovenia, Spain and Sweden.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

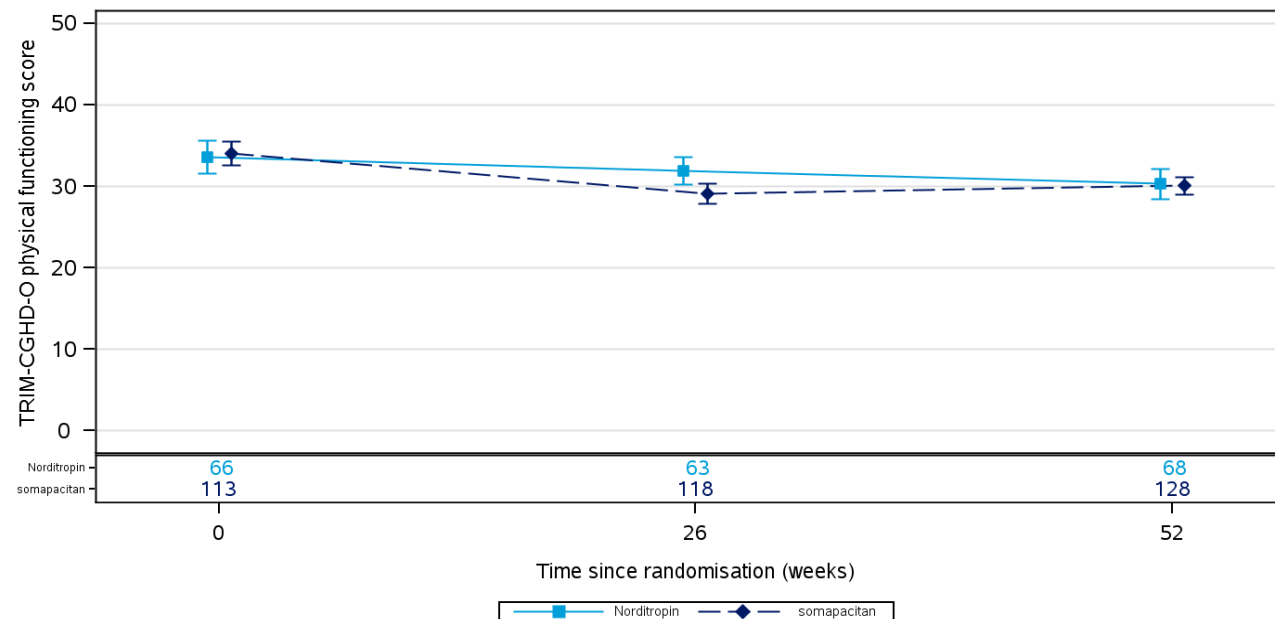
For subgroup 'Sex': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, age group, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Age group': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, region, GH peak group as factors, all nested within week as a factor.

For subgroup 'Region': TB-CGHD-0 scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment and study as factors, all nested within week as a factor.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:30 - tconmeta.sas/tcontbototsw52meta.txt

18: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - physical functioning score - mean plot - full analysis set

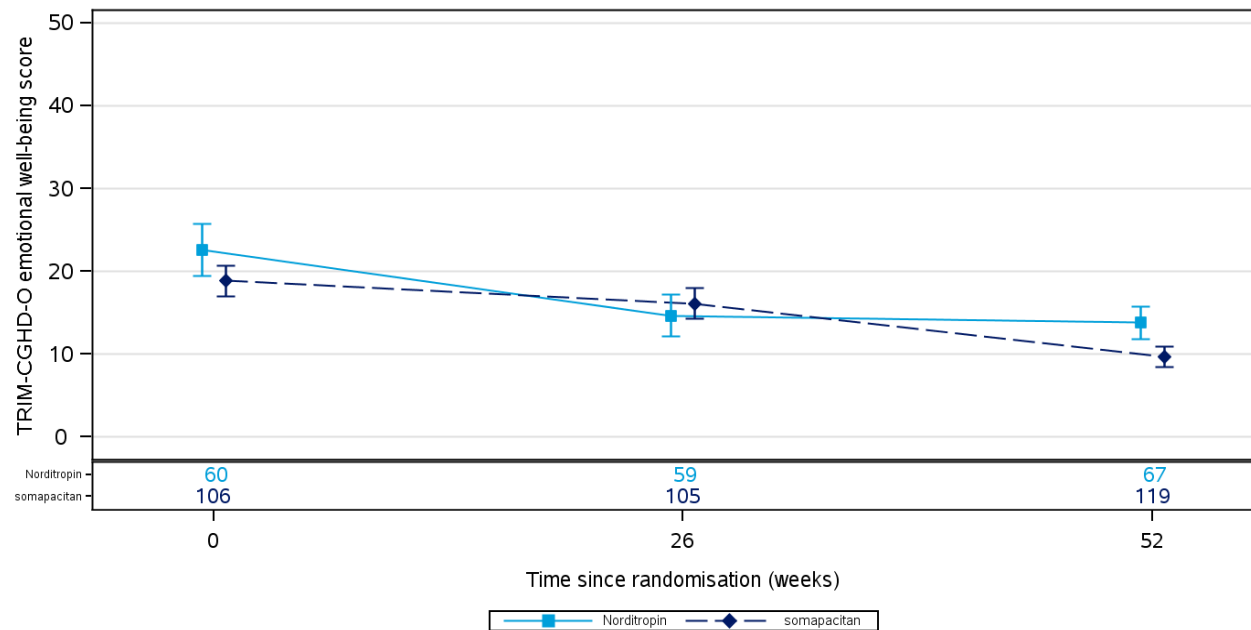
Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:11 - fmeanplotmeta.sas/trimphysmeanfsmeta.png

19: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - emotional well-being score - mean plot - full analysis set

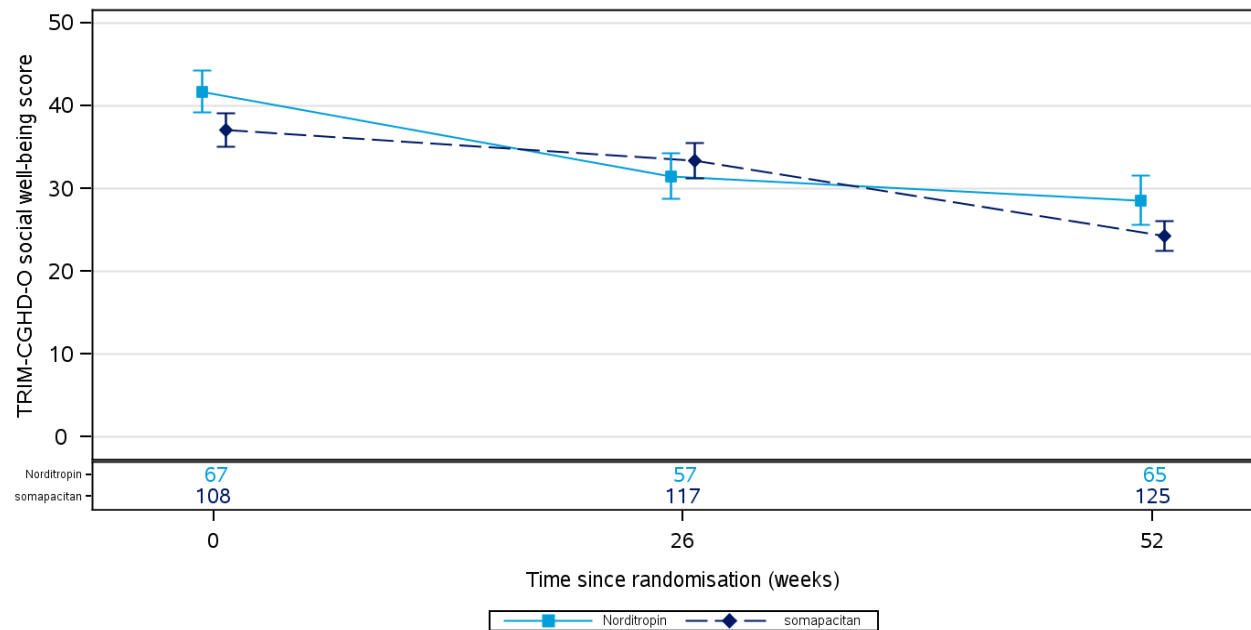
Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:25:15 - tmeanplotmeta.sas/trimemomeanfasmeta.png

20: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - social well-being score - mean plot - full analysis set

Error bars: +/- Standard error (mean)

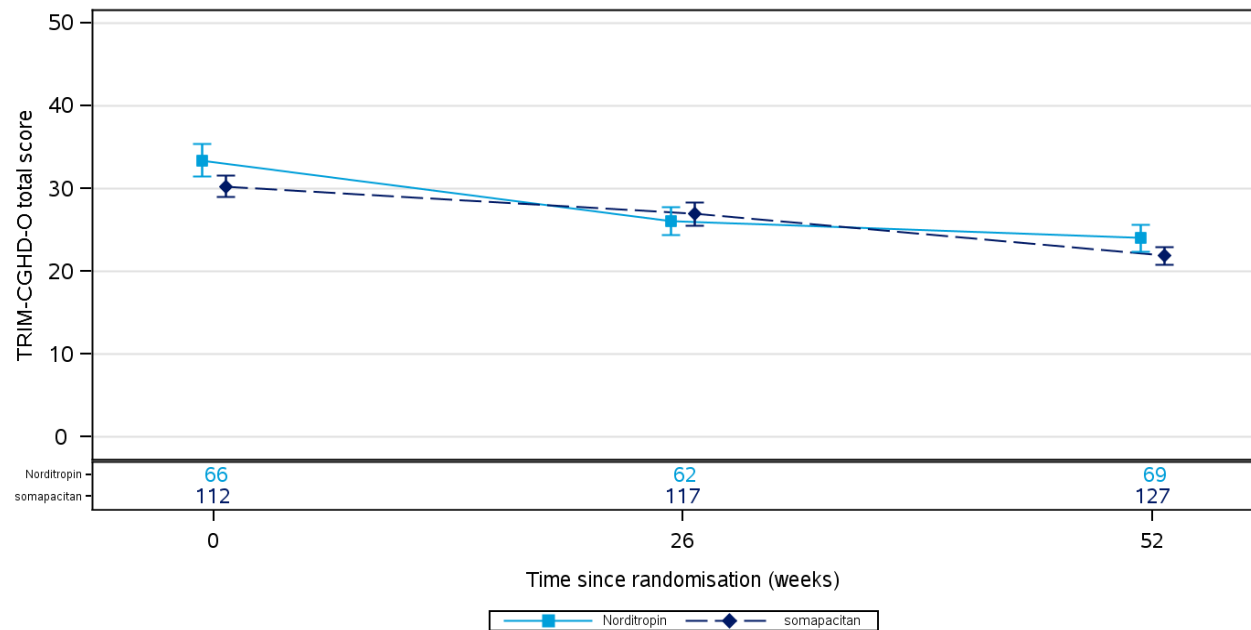
Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:16 - fmeanplotmeta.sas/trimsocmeanfasmata.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

21: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD by visit - total score - mean plot - full analysis set

Error bars: +/- Standard error (mean)

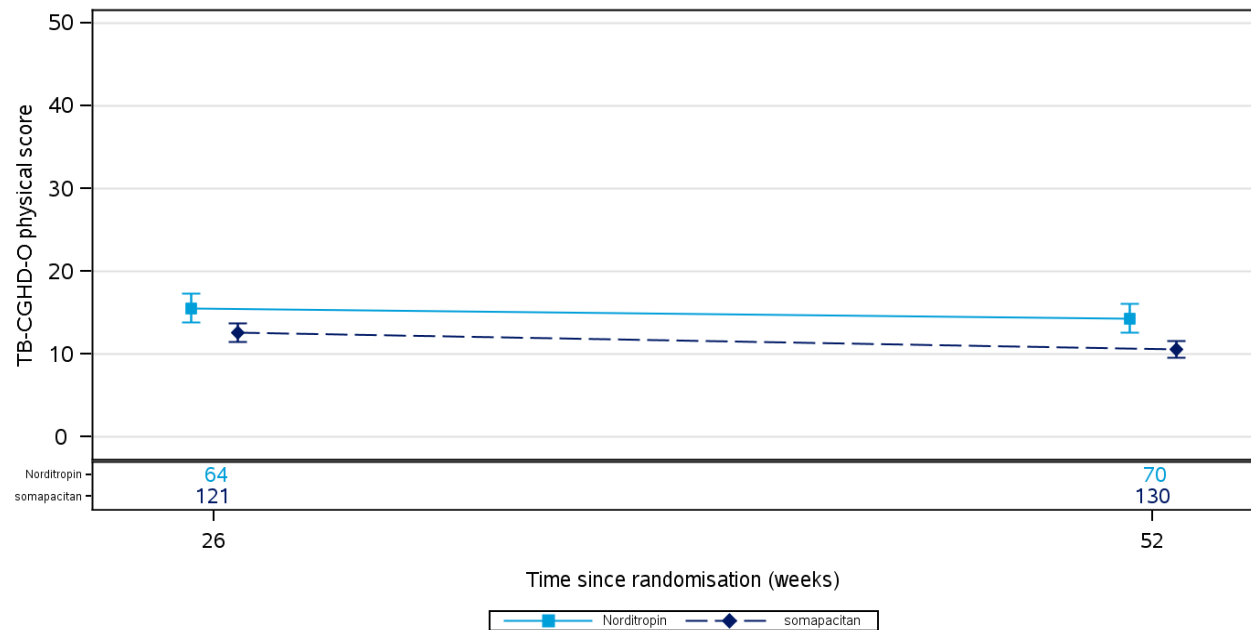
Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:25:17 - fmeanplotmeta.sas/trimtotmeanfasmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

22: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - physical score - mean plot - full analysis set

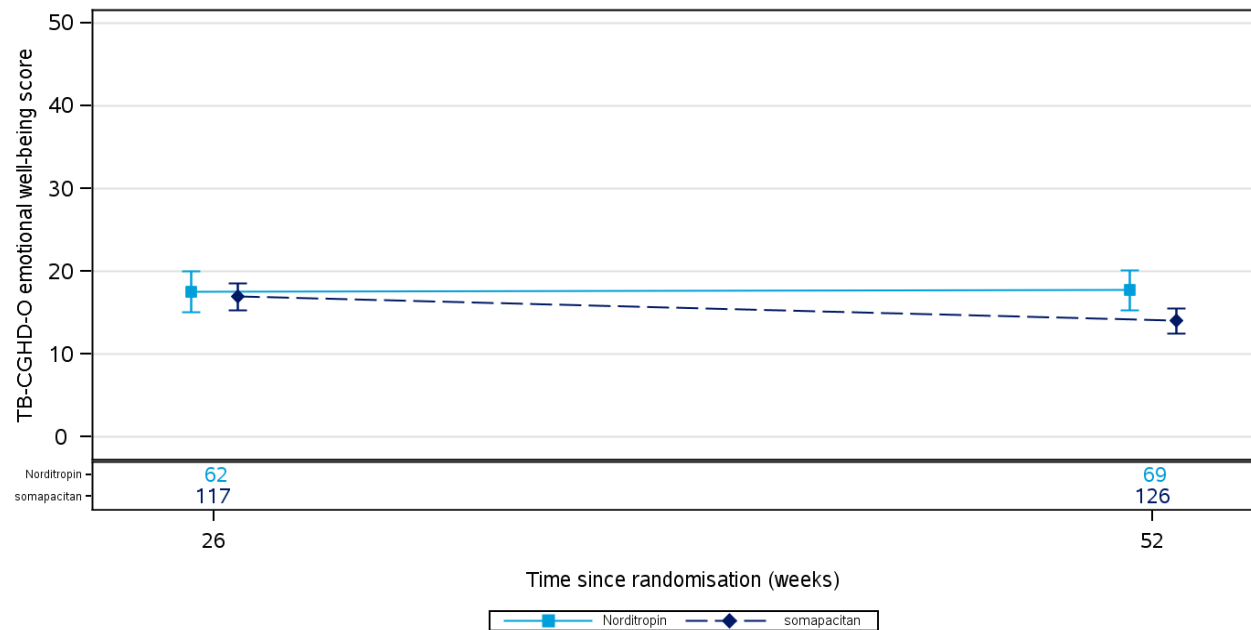
Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:18 - fmeanplotmeta.sas/ftpphysmeanfasmeta.png

23: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - emotional well-being score - mean plot - full analysis set

Error bars: +/- Standard error (mean)

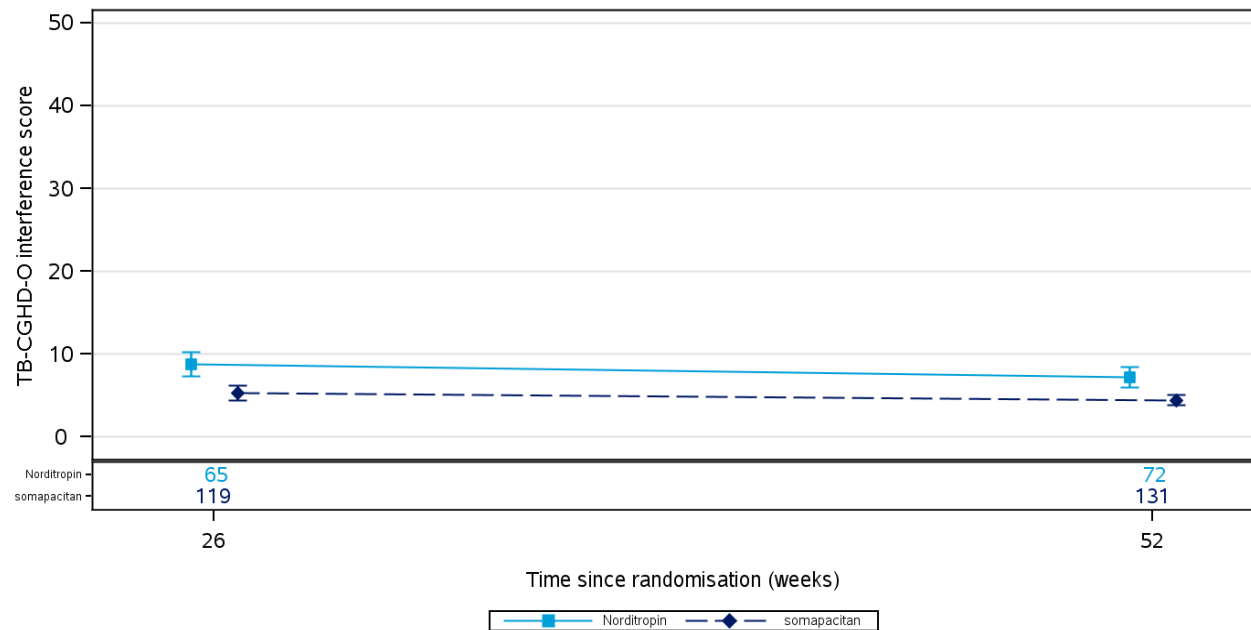
Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:19 - fmeanplotmeta.sas/tbemomeanfasmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

24: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - interference score - mean plot - full analysis set

Error bars: +/- Standard error (mean)

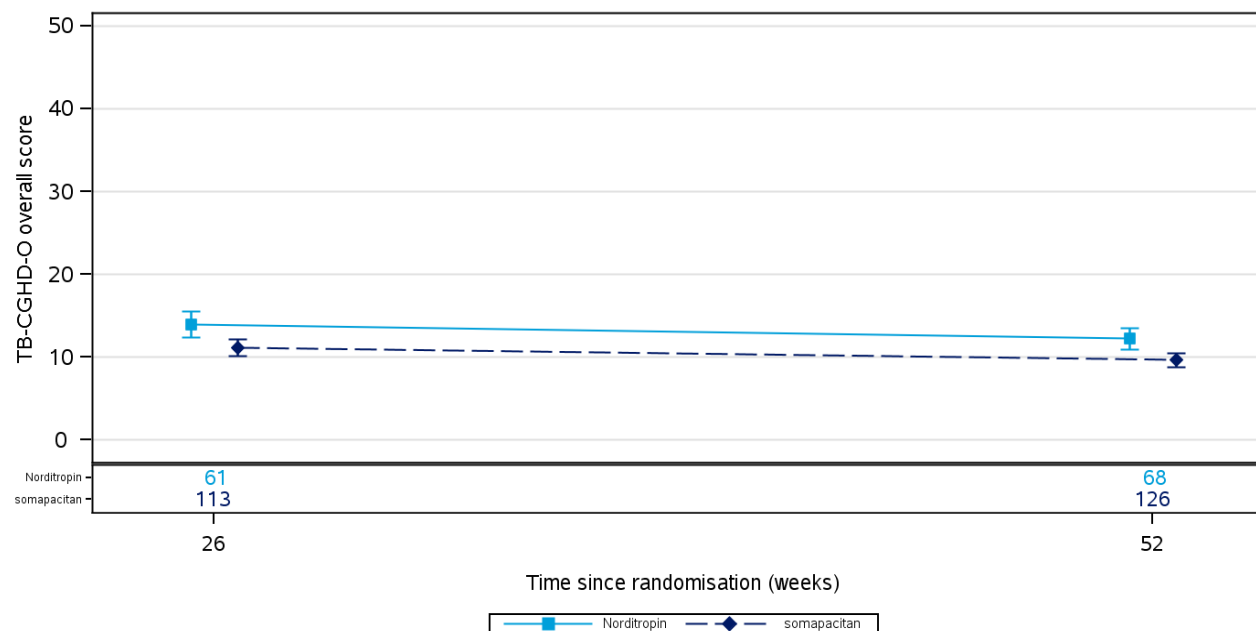
Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:20 - fmeanplotmeta.sas/tbintmeanfasmeta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

25: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O by visit - overall score - mean plot - full analysis set

Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

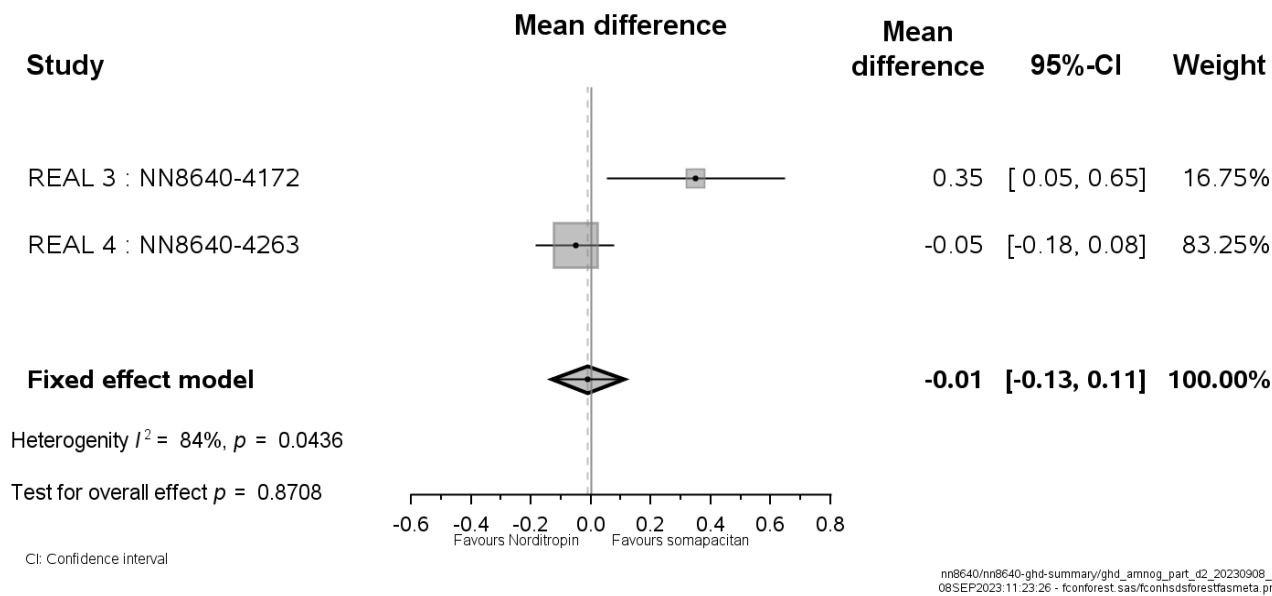
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:25:21 - tmeanplotmeta.sas/tboverallmeanfasmeta.png

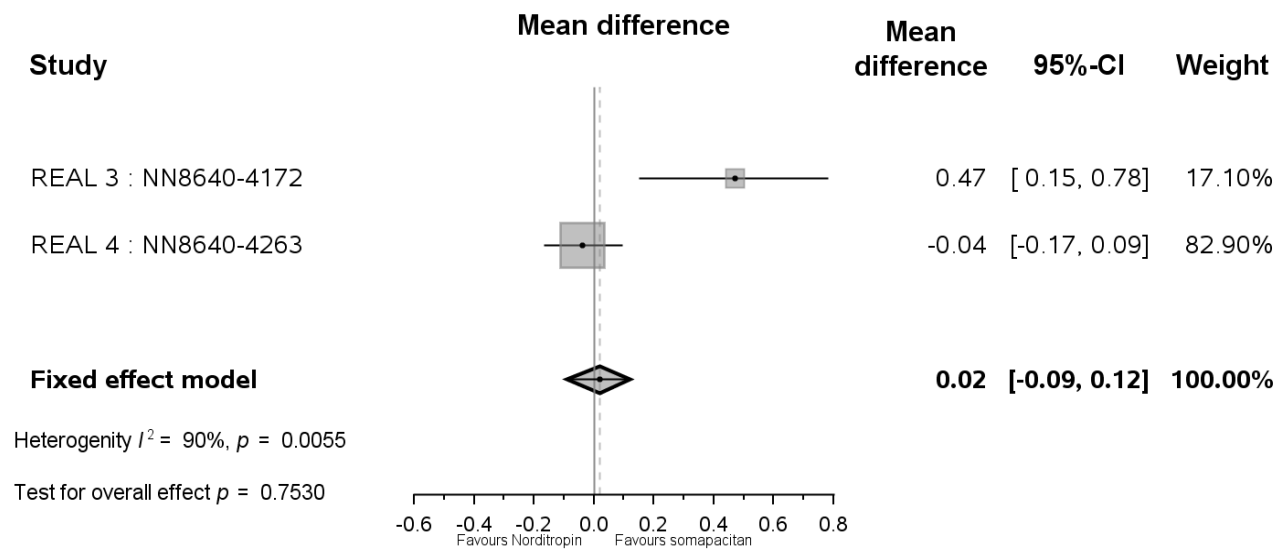
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

26: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

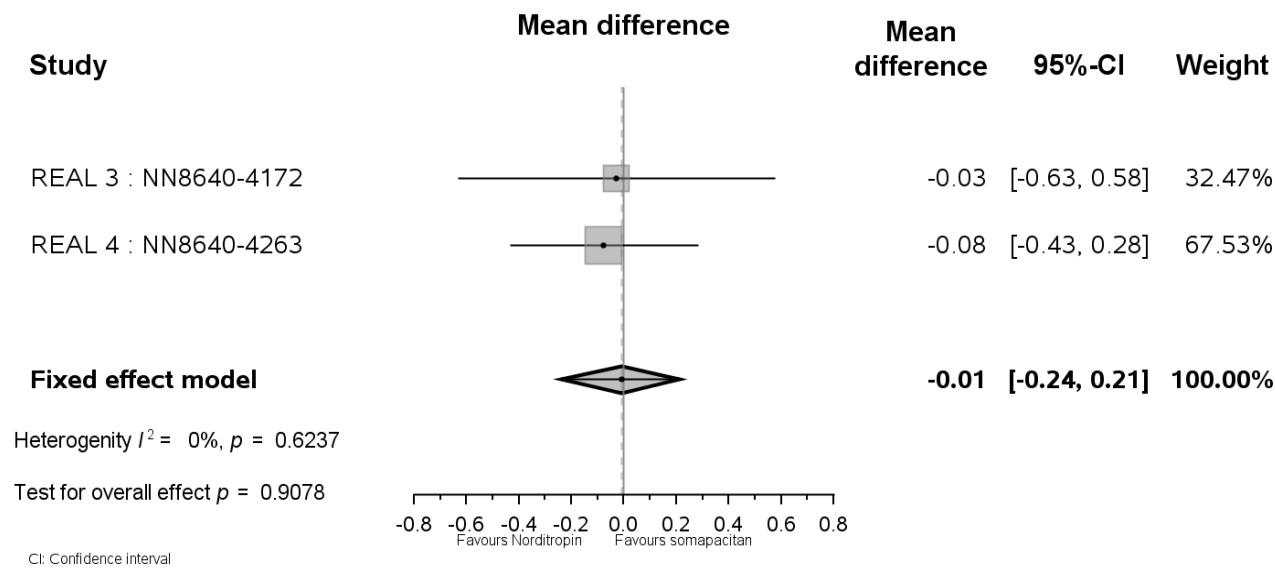
27: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Sex : Male - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23:44 - fconforestsbgip.sas/fconhdsforestfasmetaqm.png

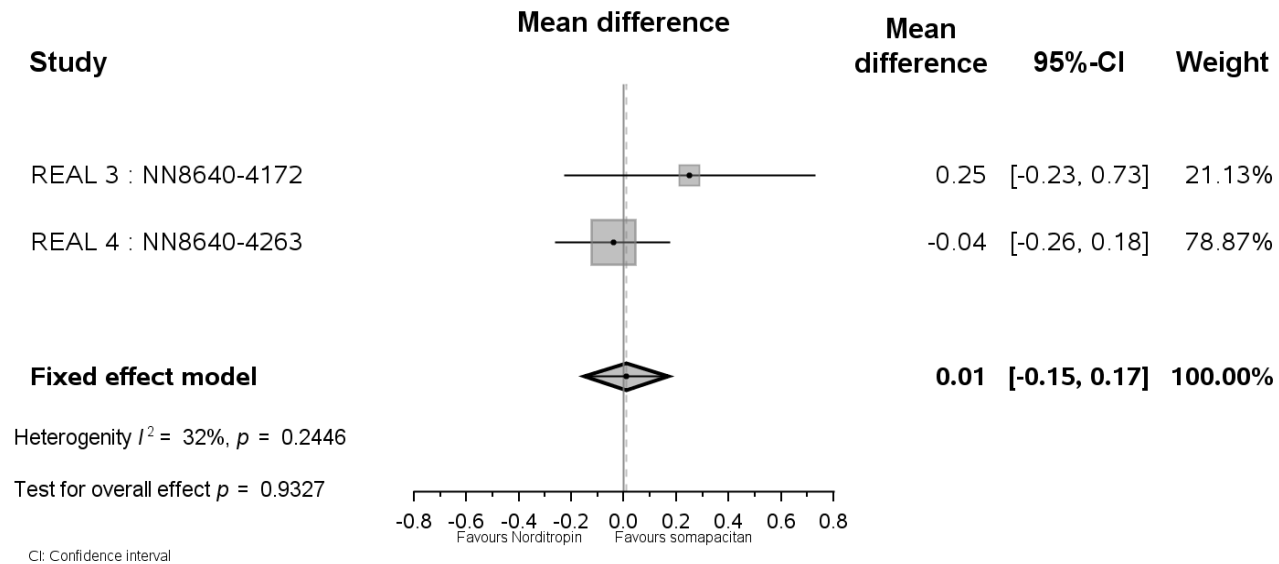
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

28: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Sex : Female - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23:48 - fconforestsbgrip.sas/fconhdsforestfiasmetastf.png

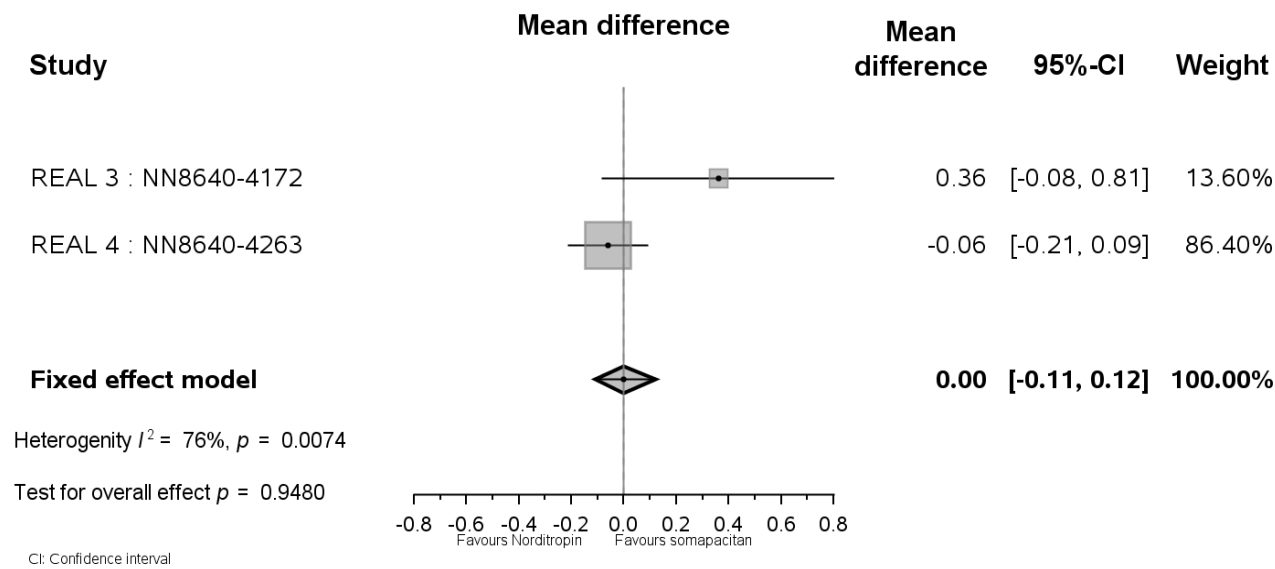
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

29: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.23.49 - fconforestsbgp.sas/fconhdsforeststasmetaalt6.png

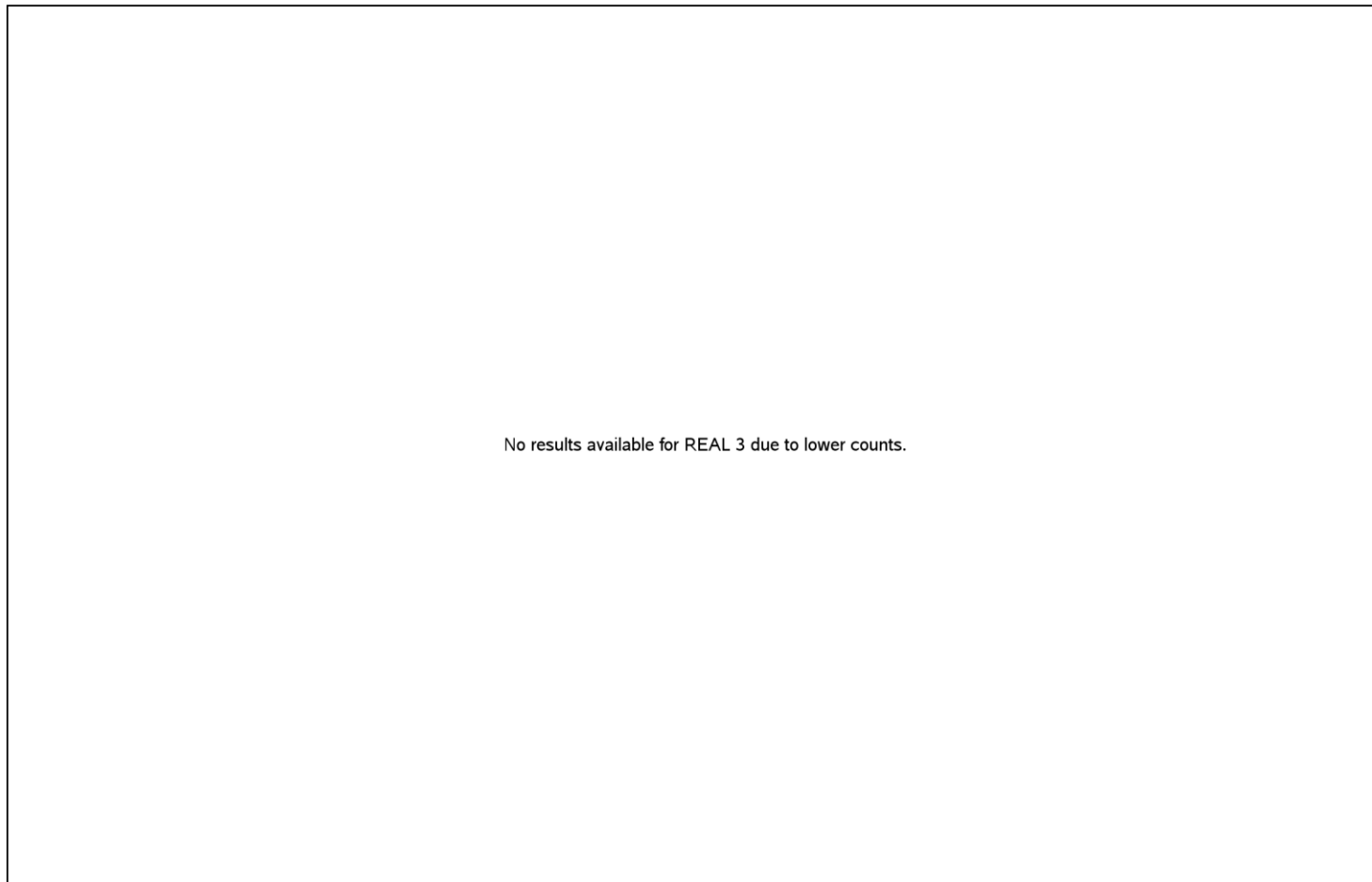
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

30: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set



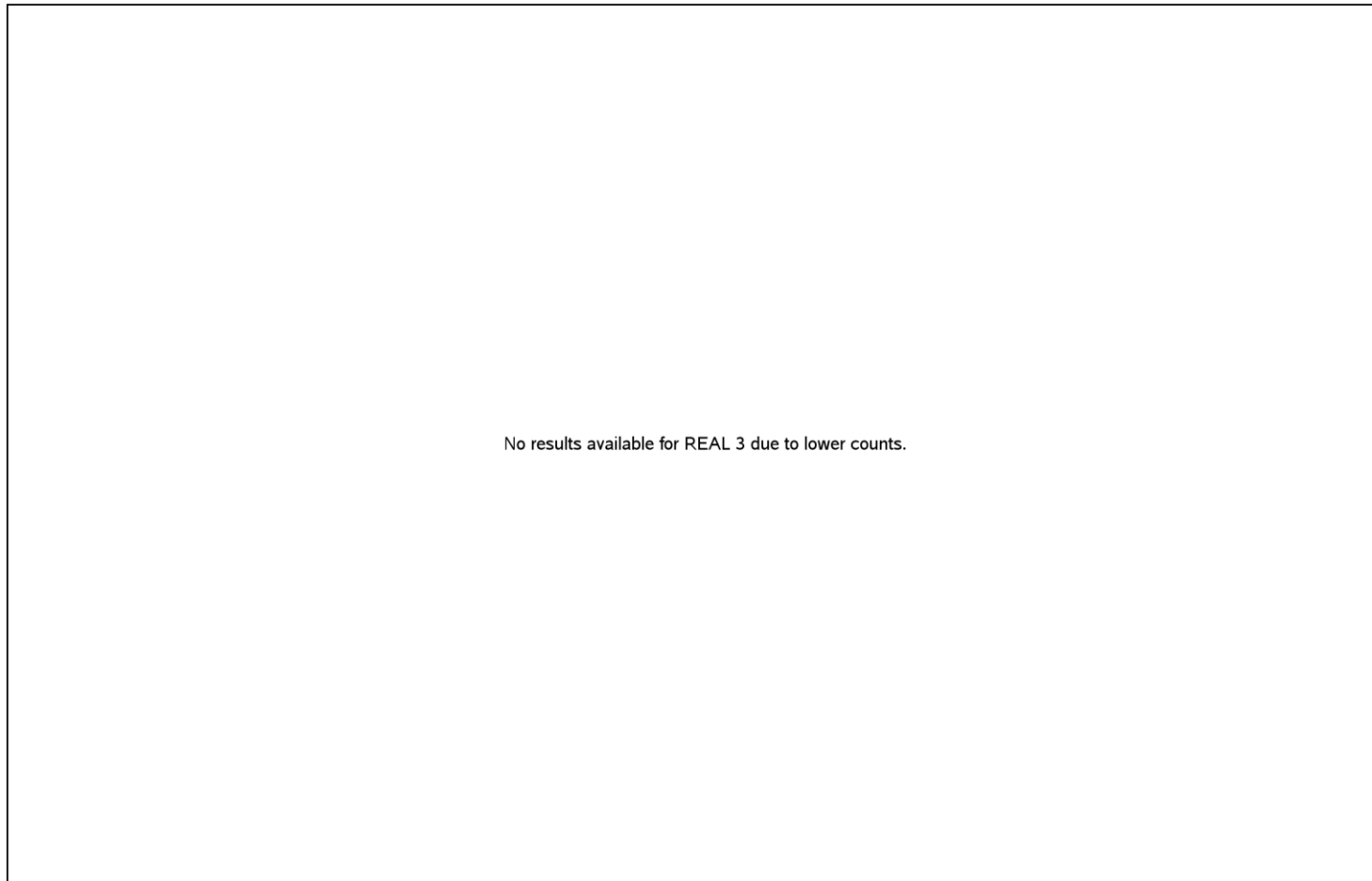
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23:50 - fconforestsbgp.sas/fconhdsfcoresffasmetaage6.png

31: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:23:51 - fconforestsbgp.sas/fconhsdsforestfasmatare.png

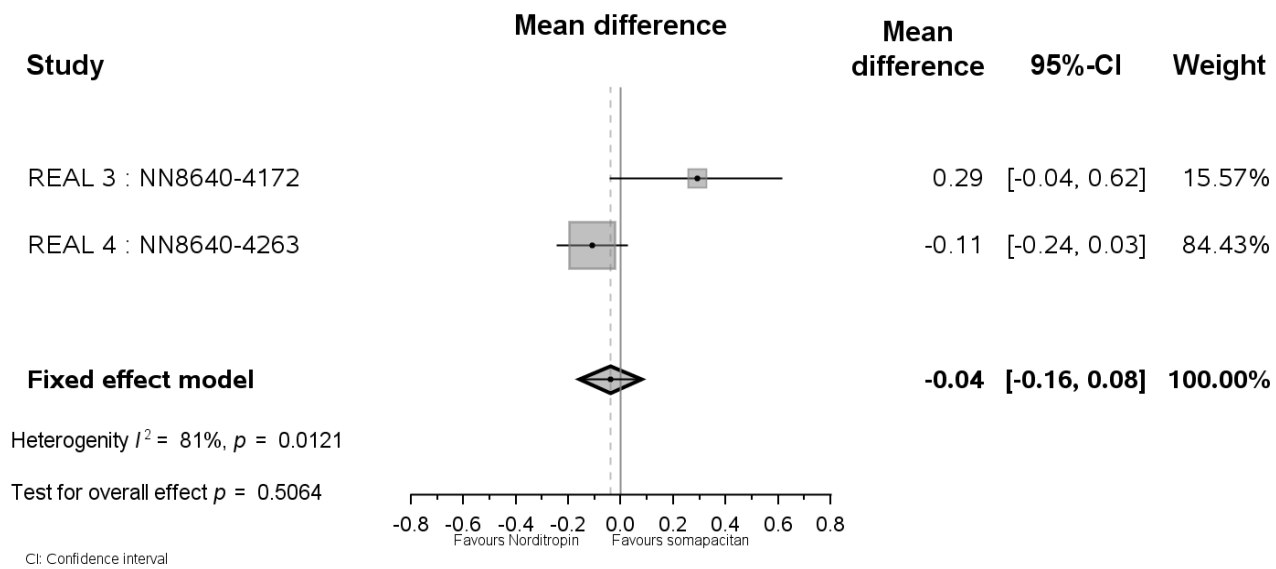
32: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:23:52 - fconforestsbgp.sas/fconhsdsforestfasmetarj.png

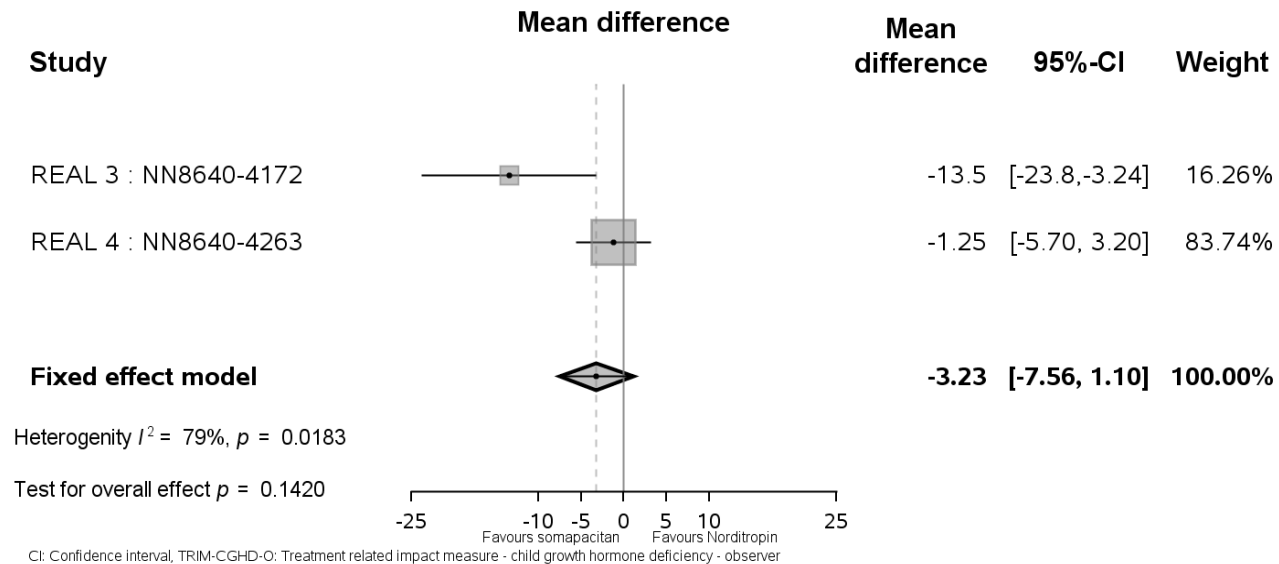
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

33: REAL 3 and REAL 4 - height SDS - change from baseline to week 52 - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



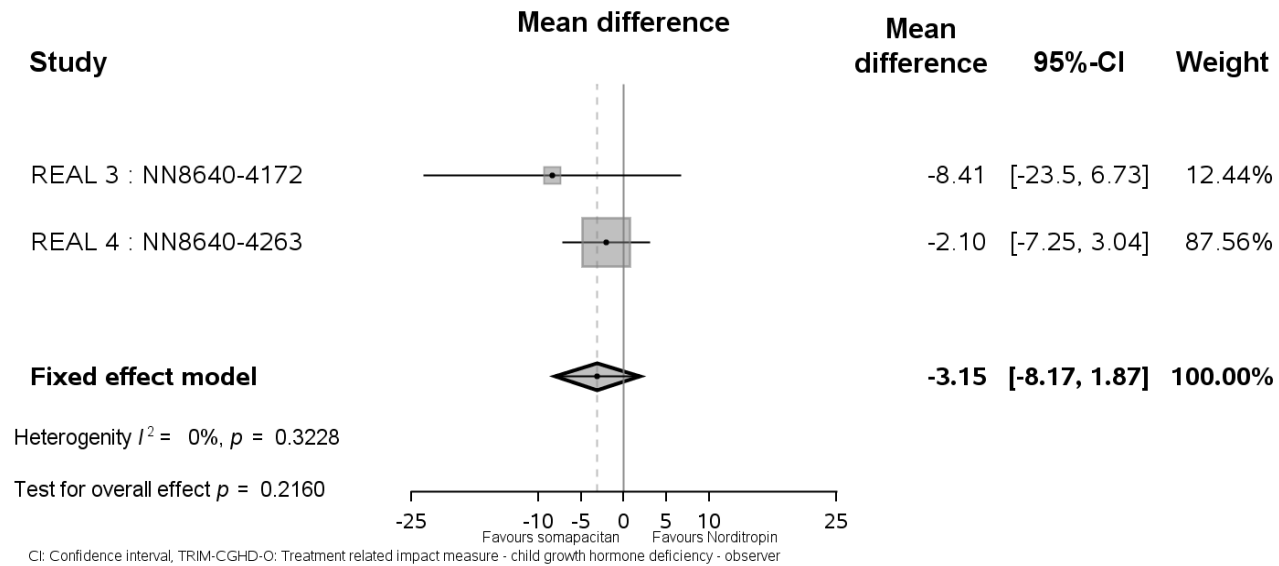
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23.52 - fconforestsbgp.sas/fconhdsforestfasmetar.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

34: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ammog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023 11:23:32 - fcconforest.sas/fcontrimphyswforest26meta.png

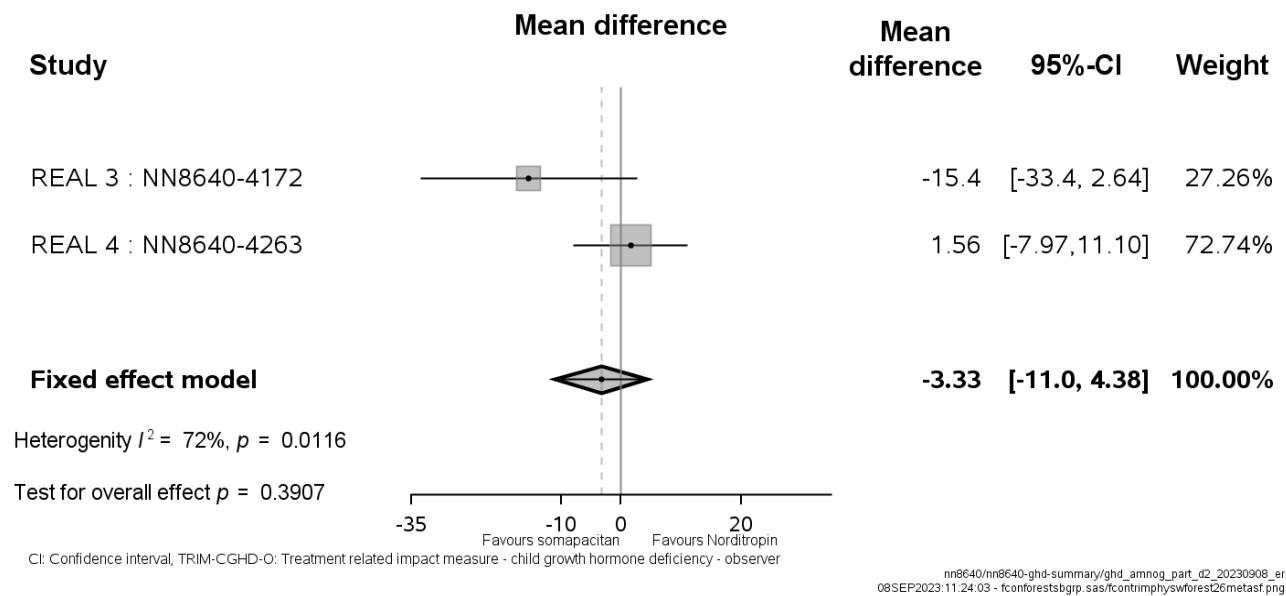
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

35: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

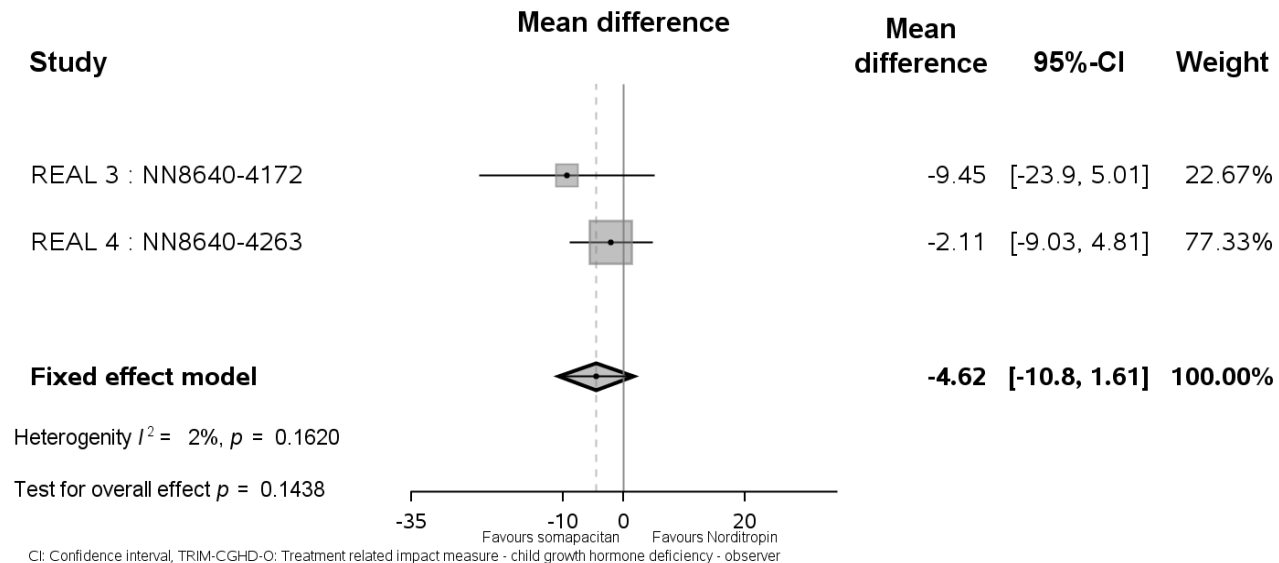
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:24:02 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

36: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



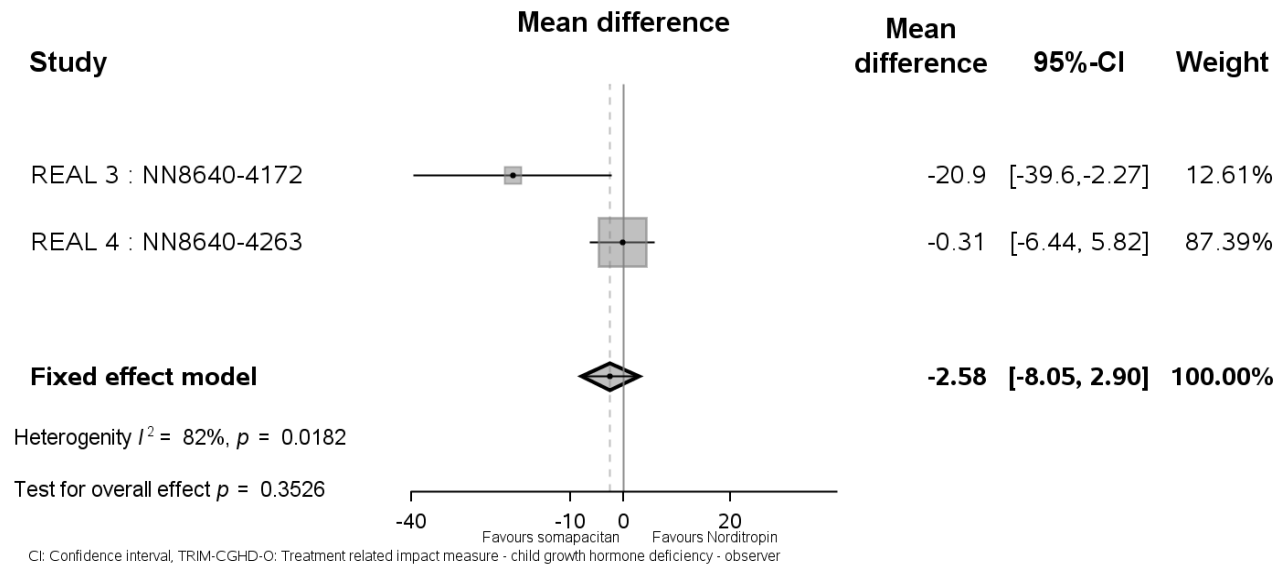
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

37: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023:11:24:04 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metaalt6.png

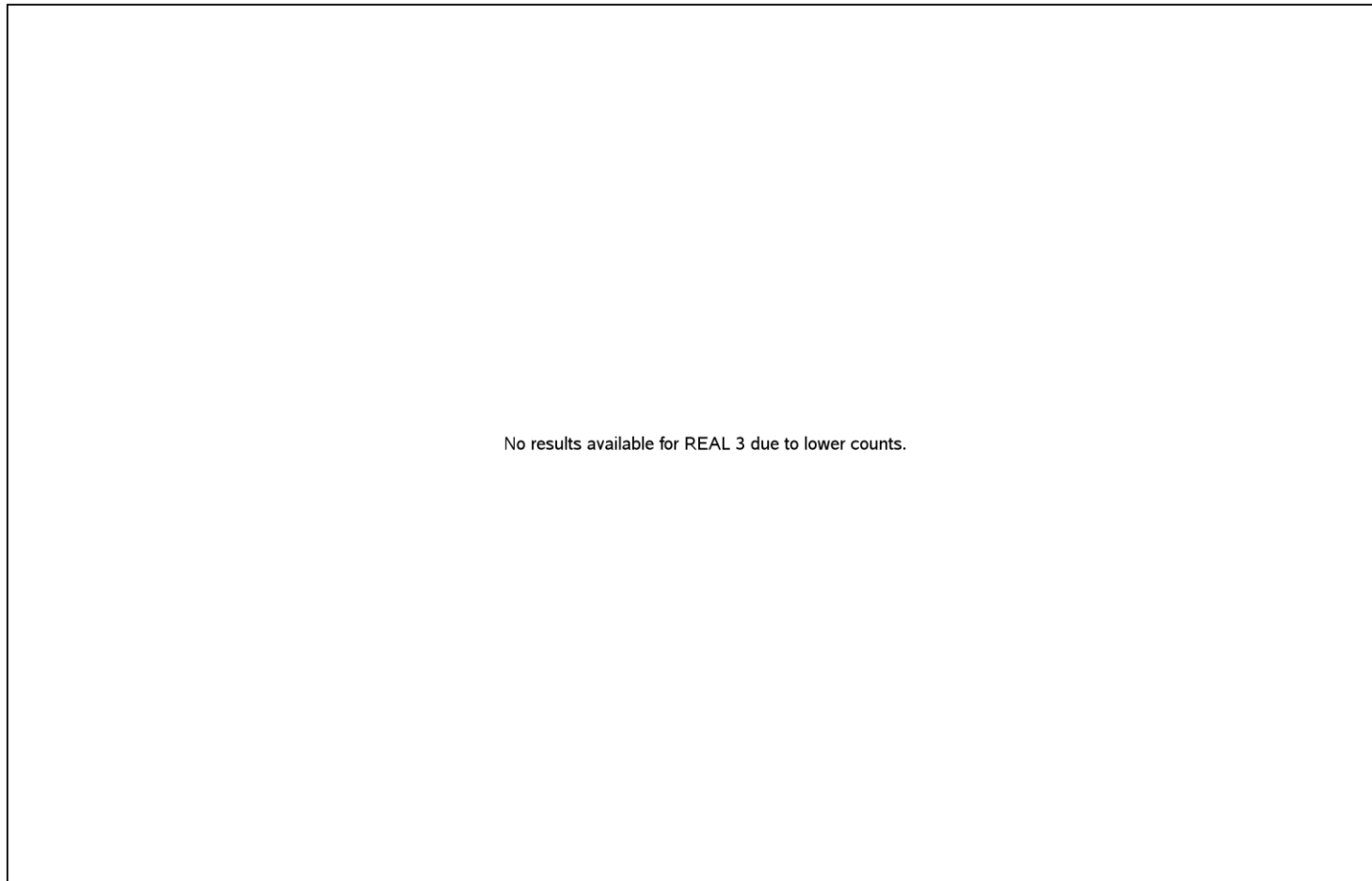
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

38: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

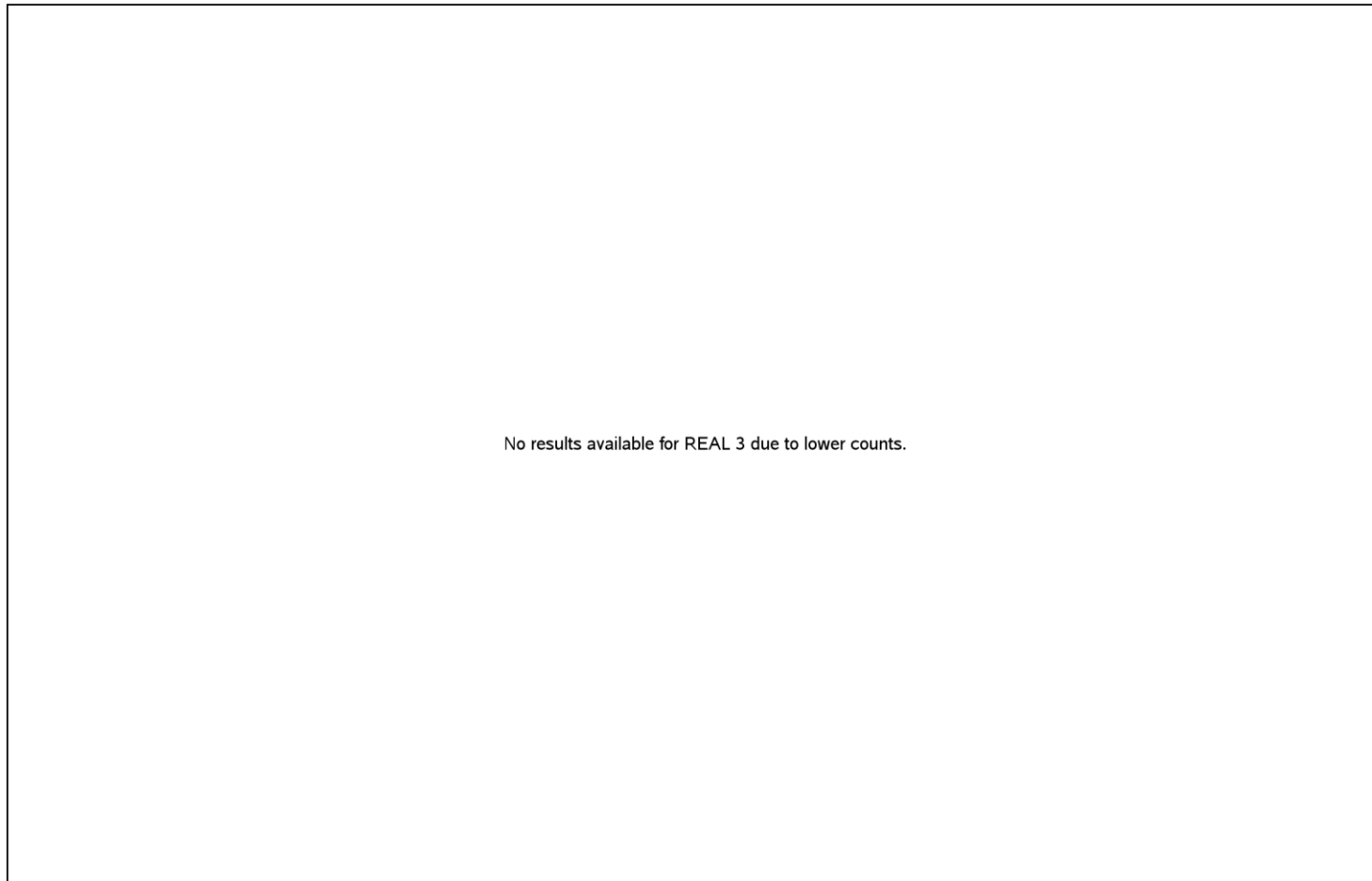
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023 11:24:05 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metaage6.png

39: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



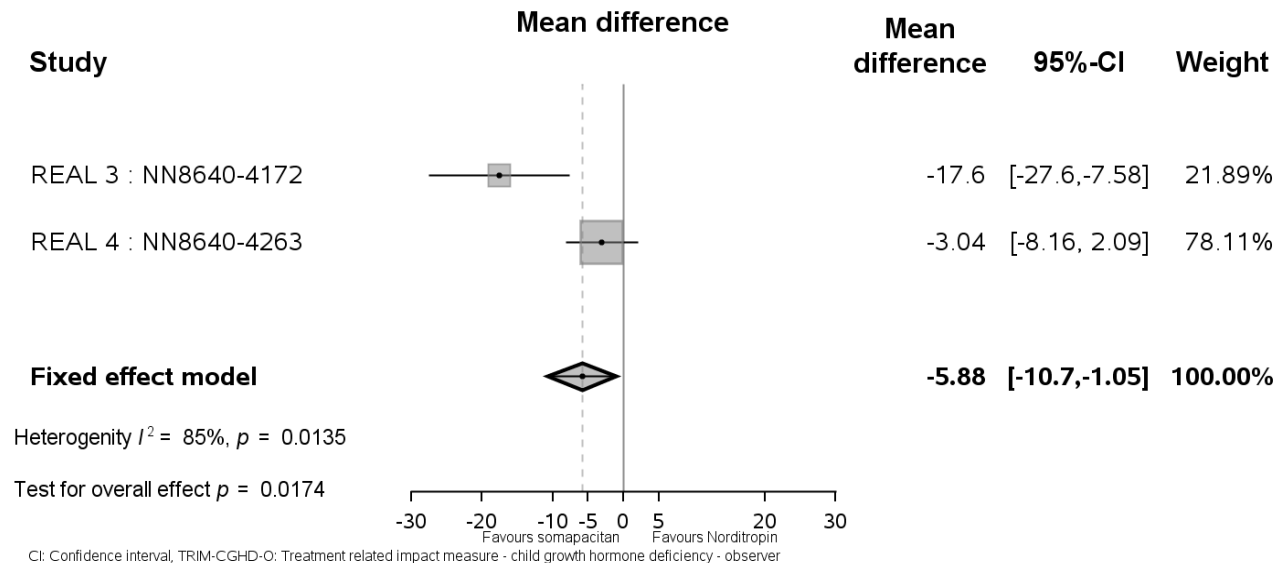
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:05 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metare.png

40: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:06 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metarj.png

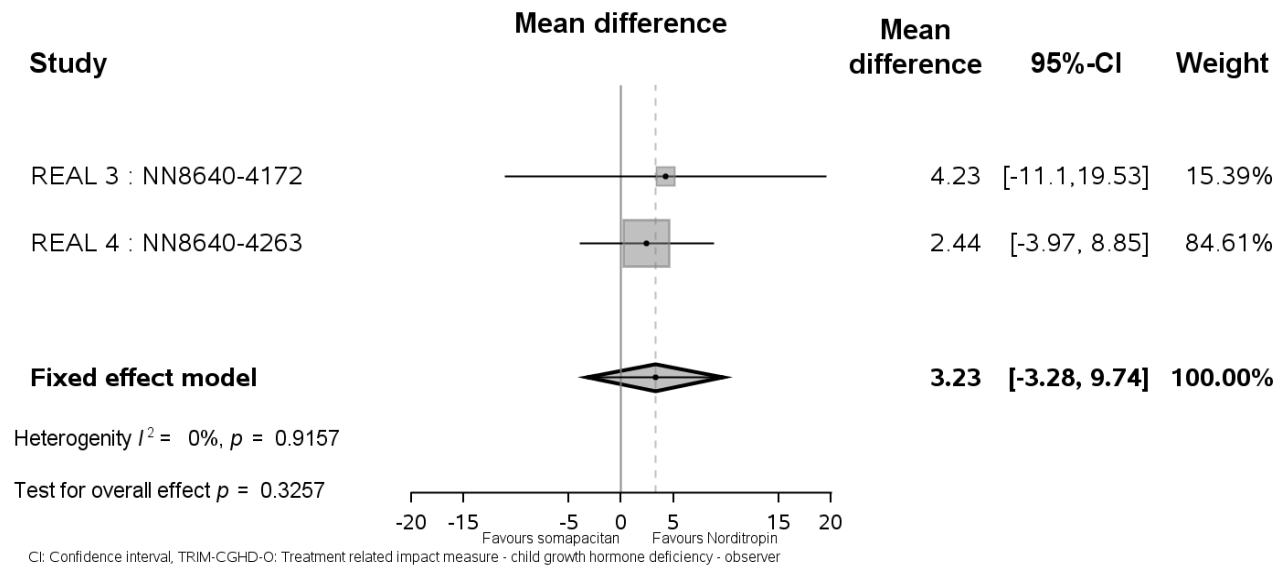
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

41: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023.11.24.07 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest26metarr.png

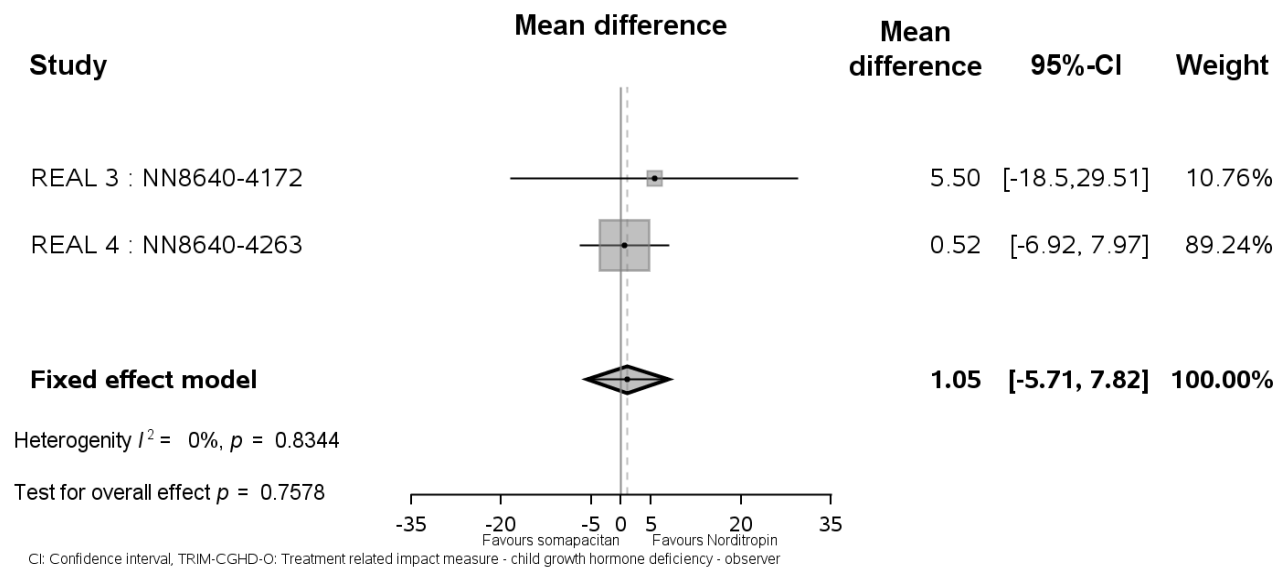
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

42: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:33 - fconforest.sas/fcontrimemoforest26meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

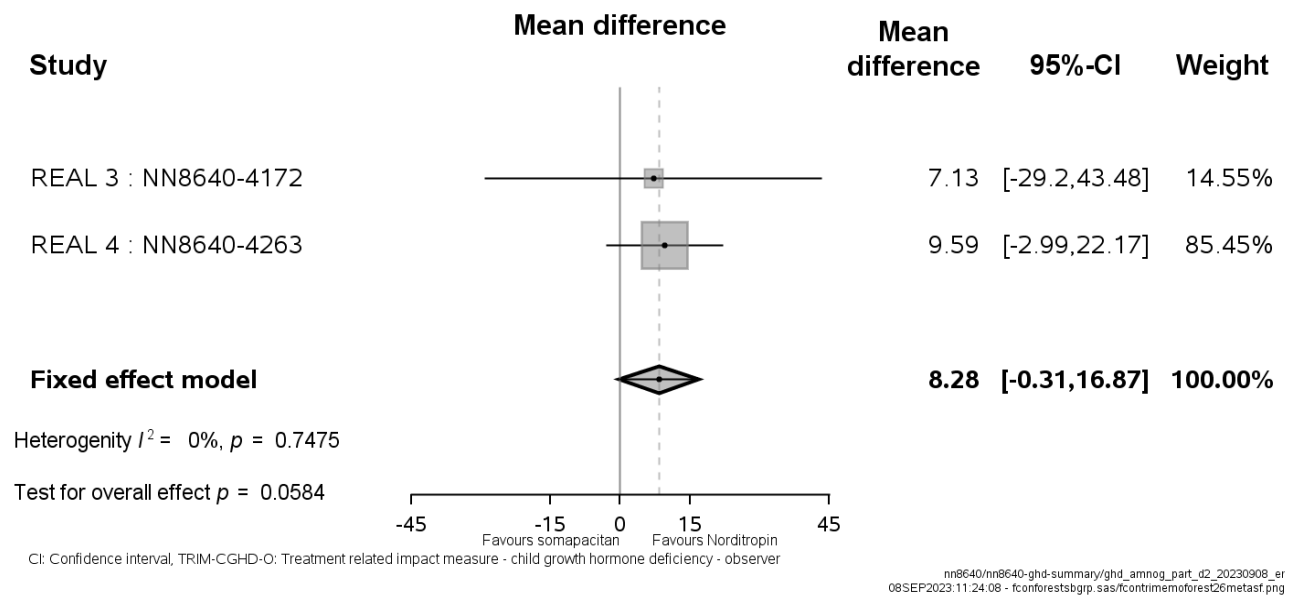
43: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



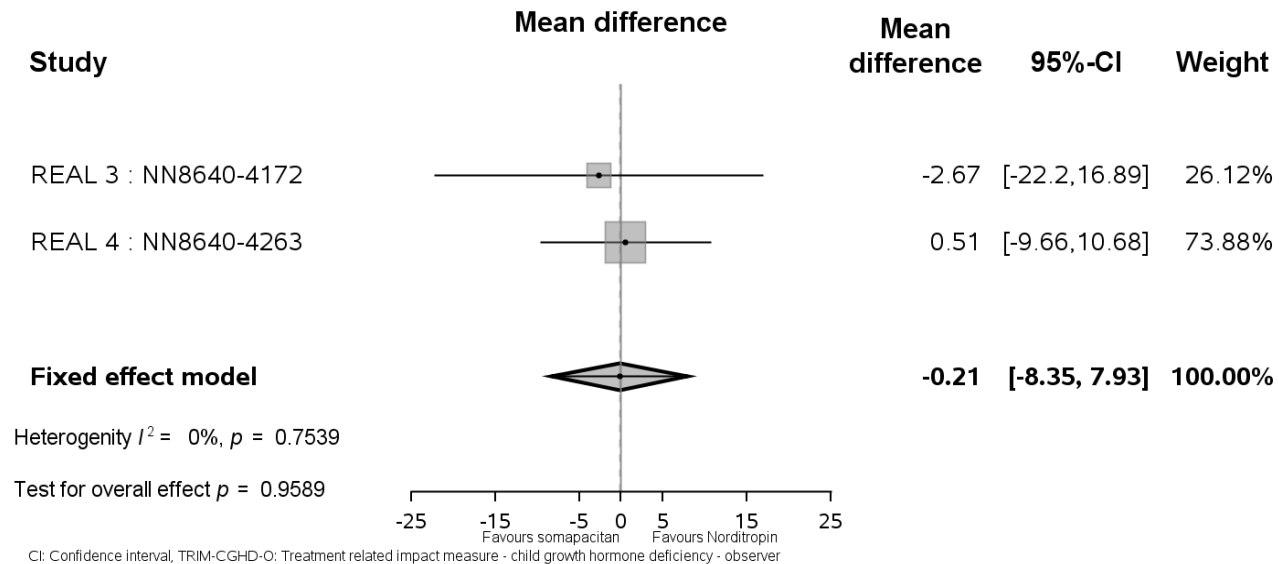
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:07 - fconforestsbgrp.sas/fcontrimemoforest26metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

44: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set



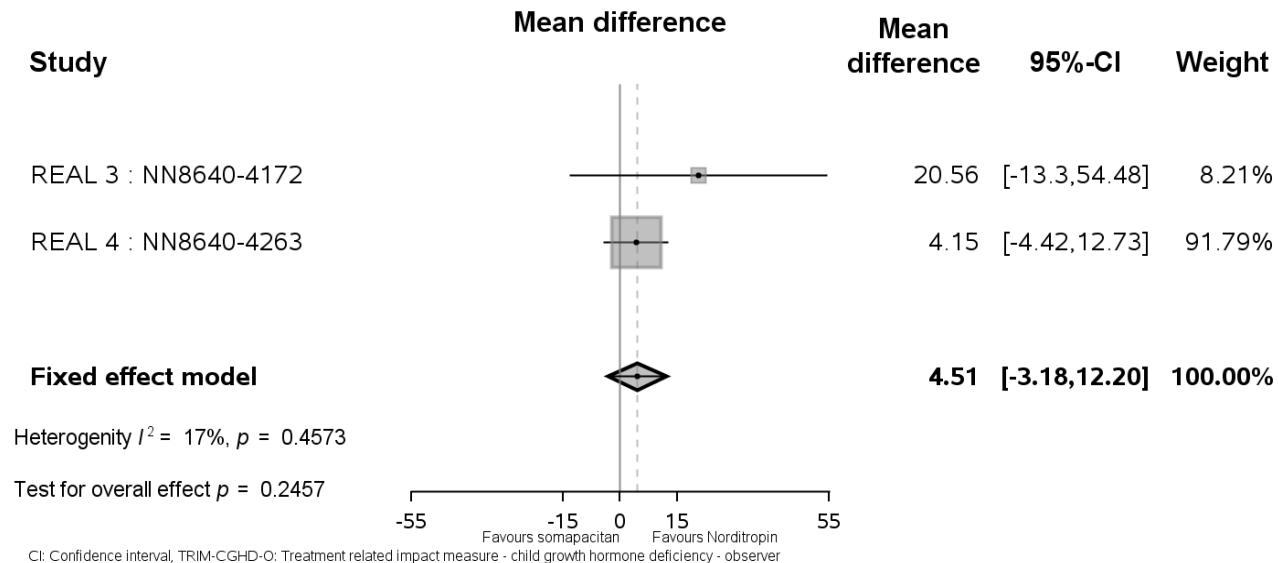
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

45: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023.11.24.08 - fconforestsbgip.sas/fcontrimemoforest26metaalt6.png

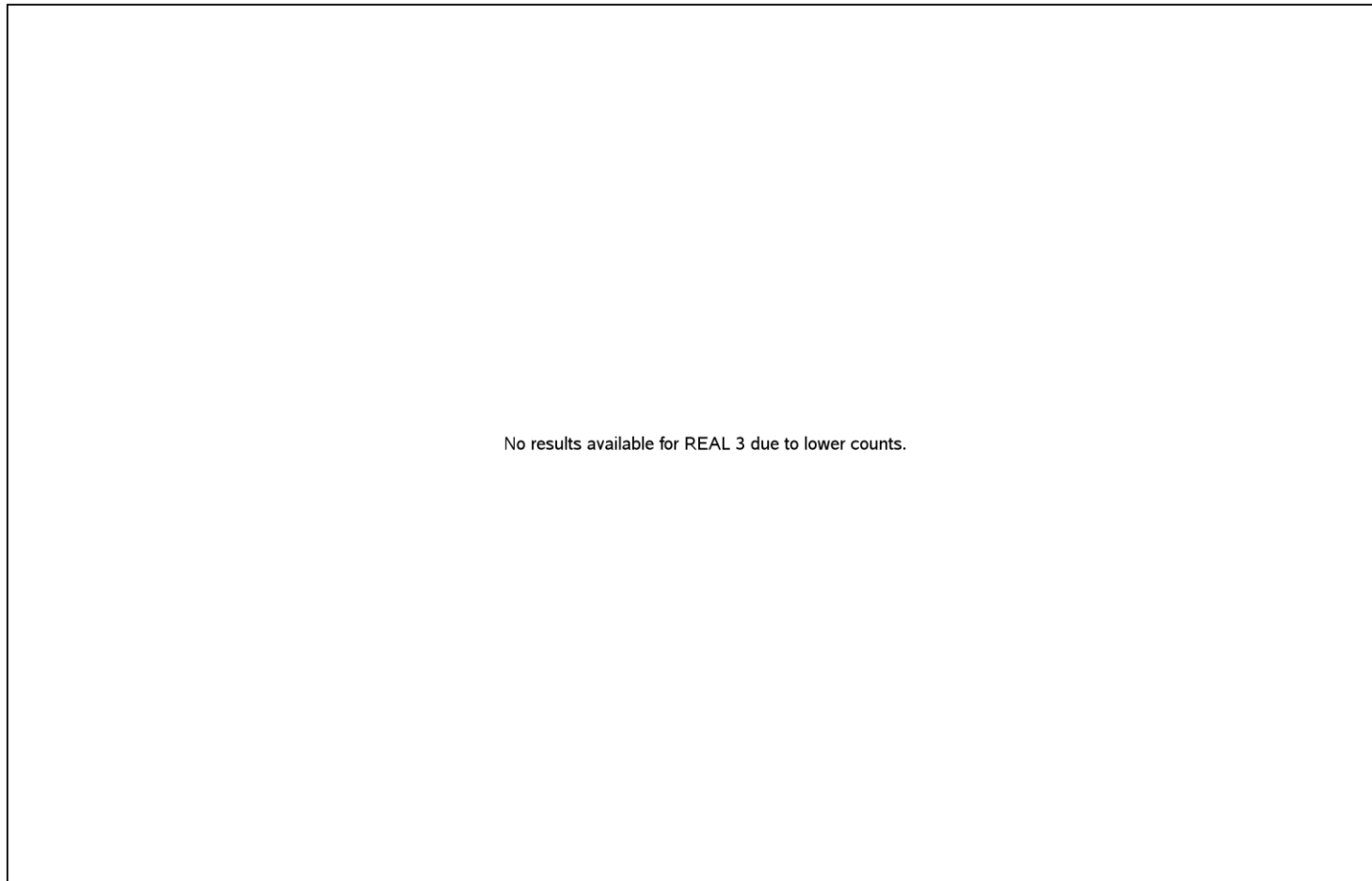
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

46: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

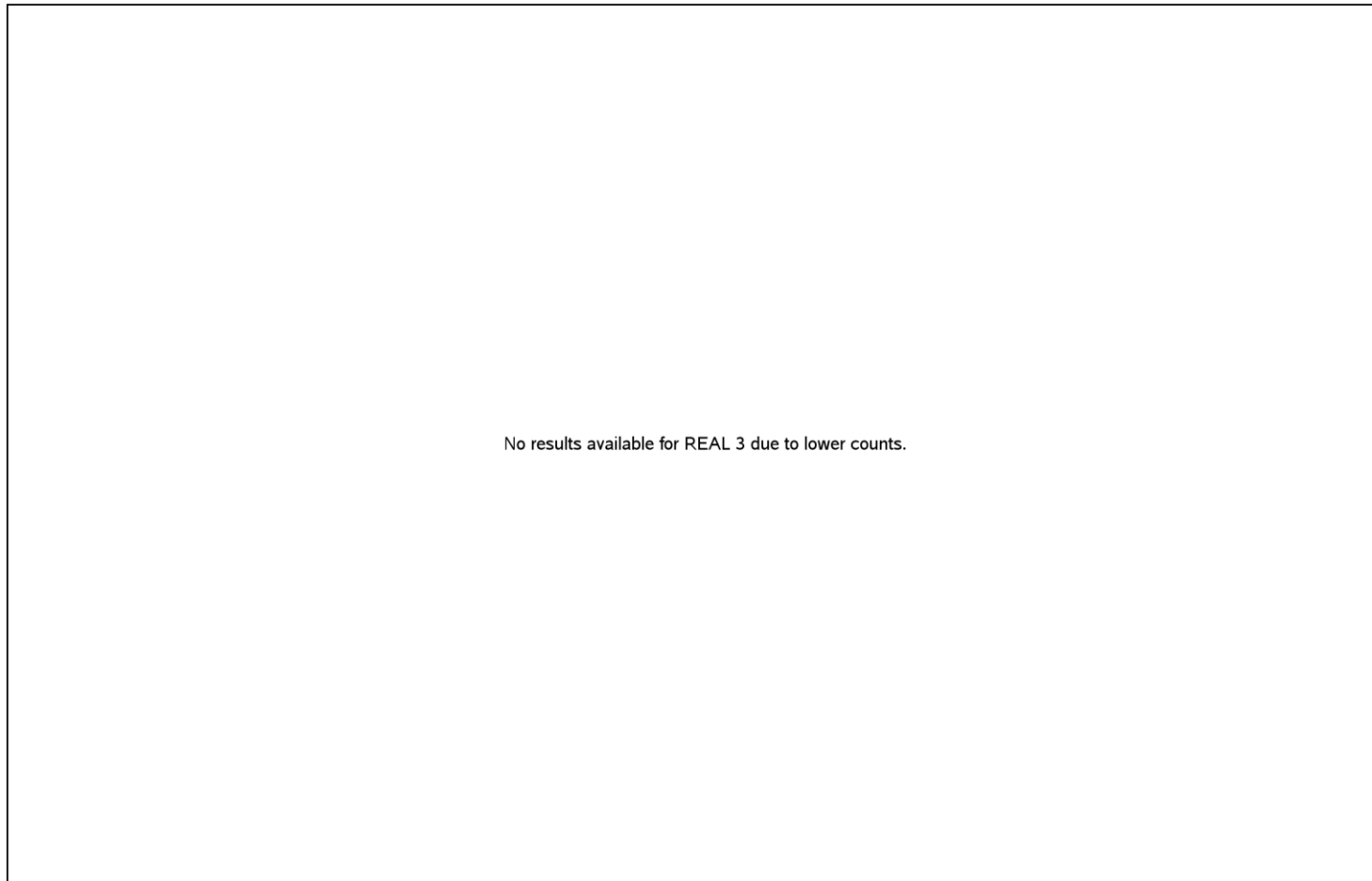
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023.11.24.09 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest26metaage6.png

47: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:09 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest26metare.png

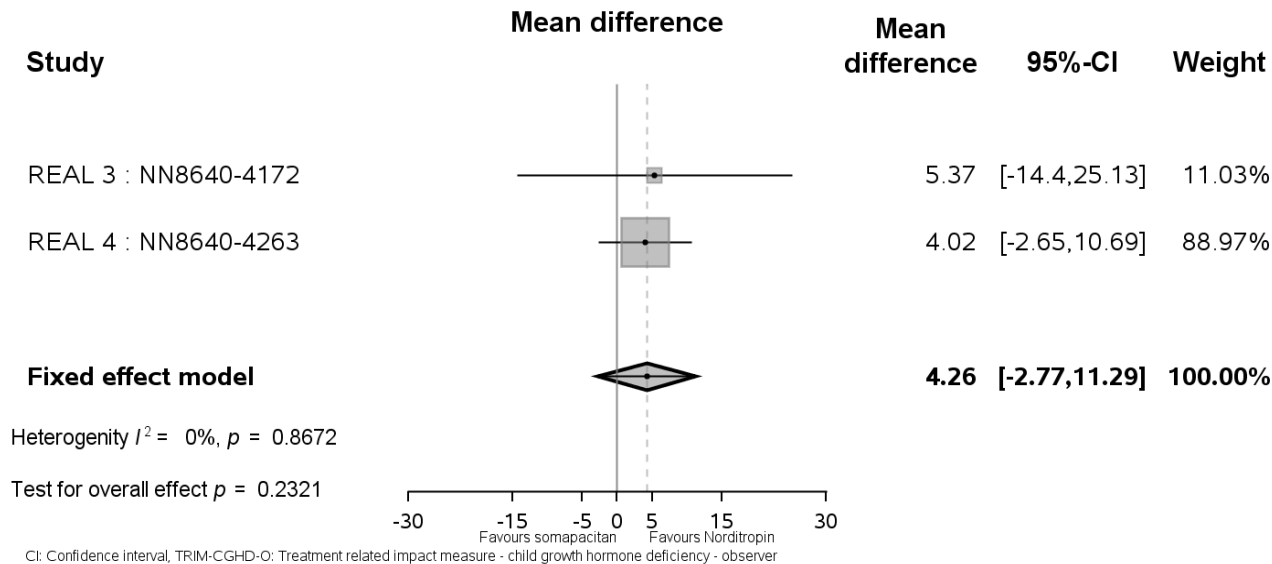
48: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:10 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest26metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

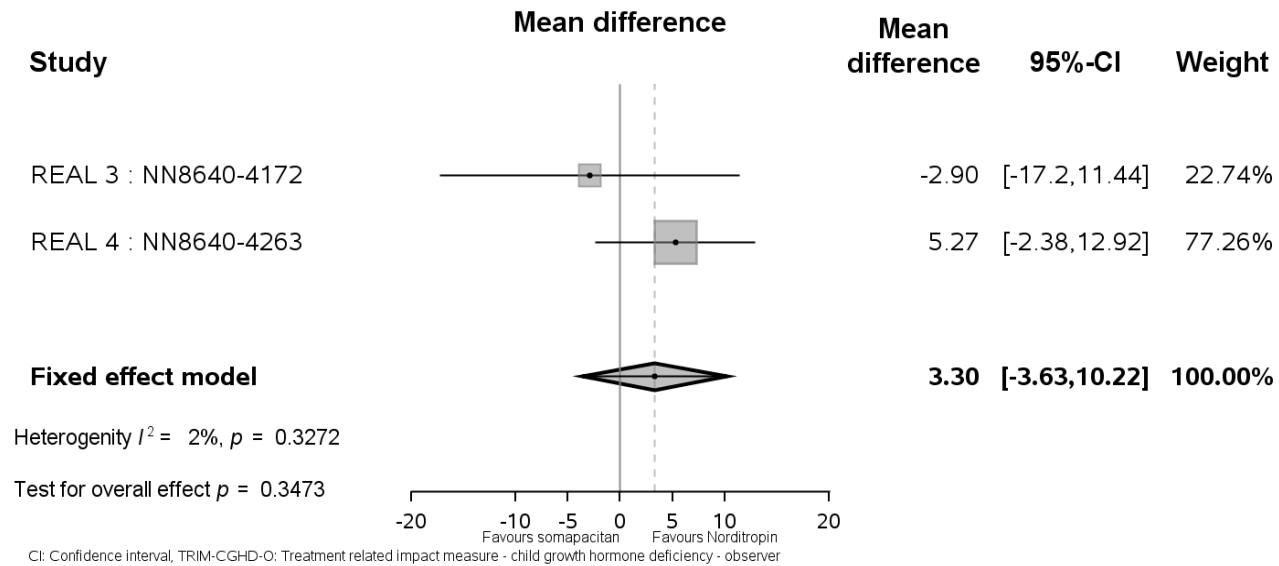
49: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



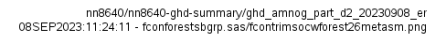
CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023.11.24.11 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest26metair.png

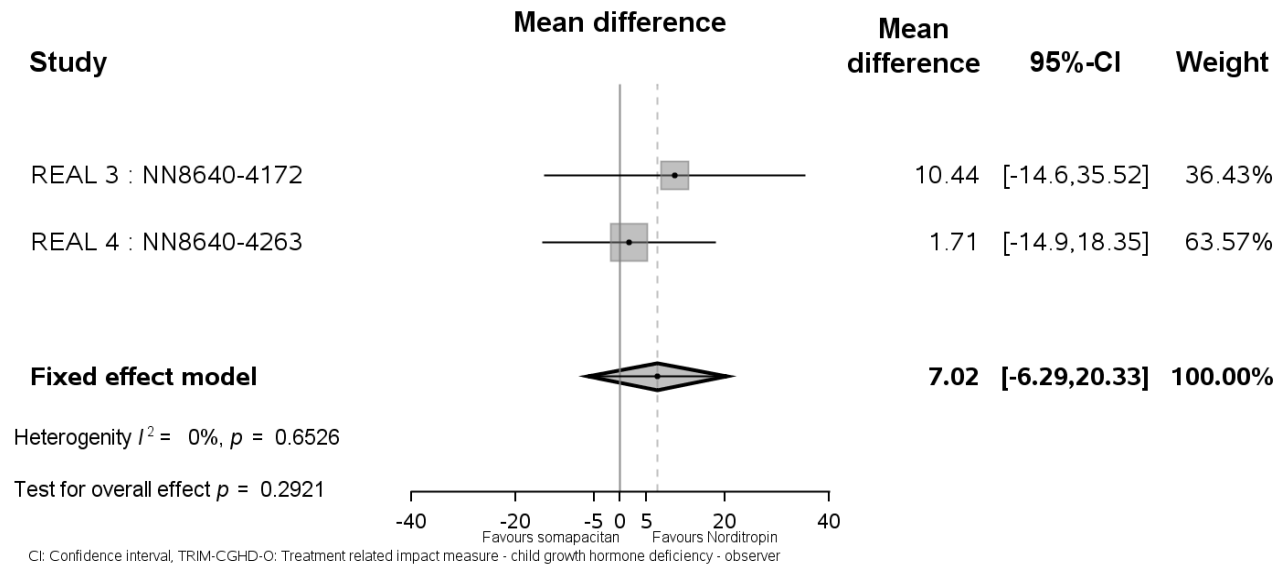
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

50: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.23.34 - fconforest.sas/fcontrimsocwforest26meta.png

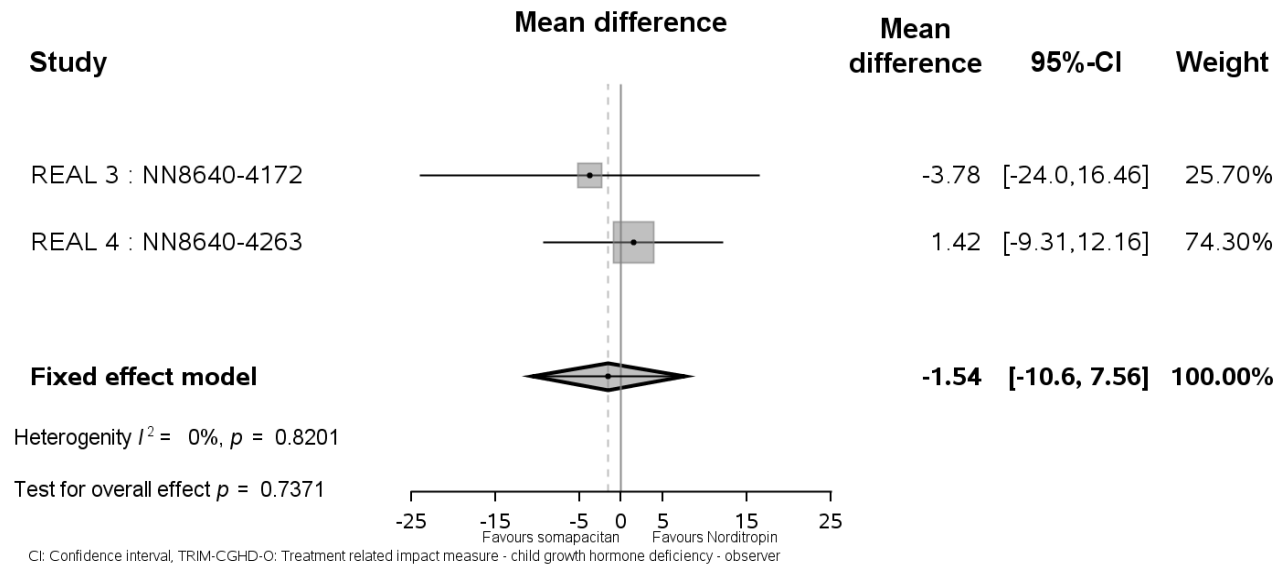


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

52: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

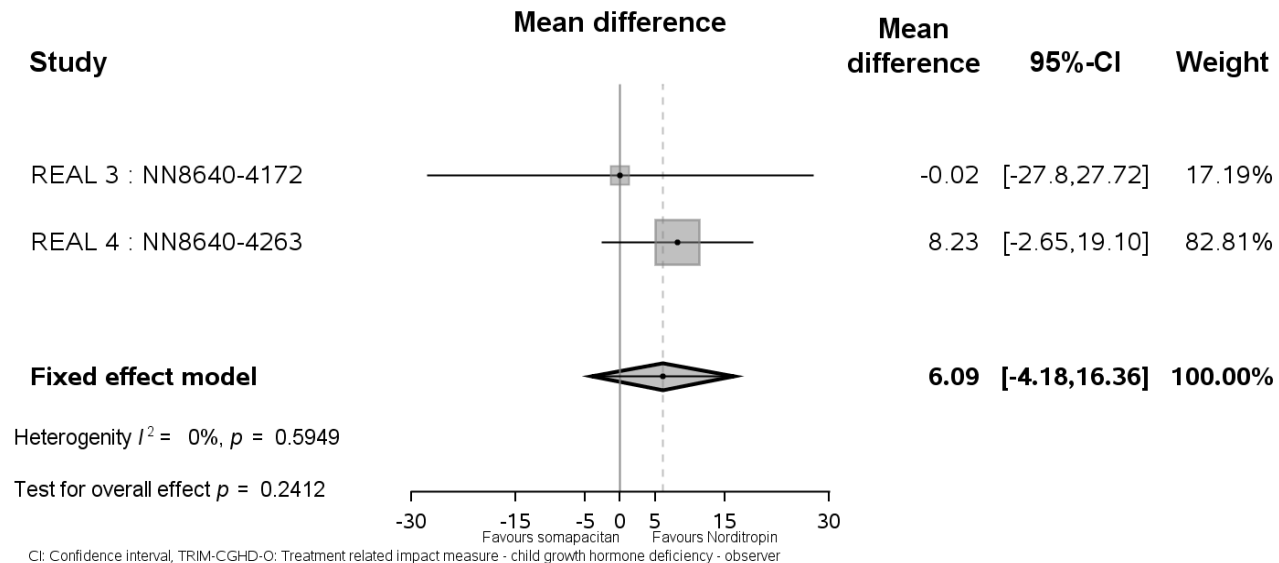
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:12 - fcconforestsbgp.sas/fccontrimsocwforest26/metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

53: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

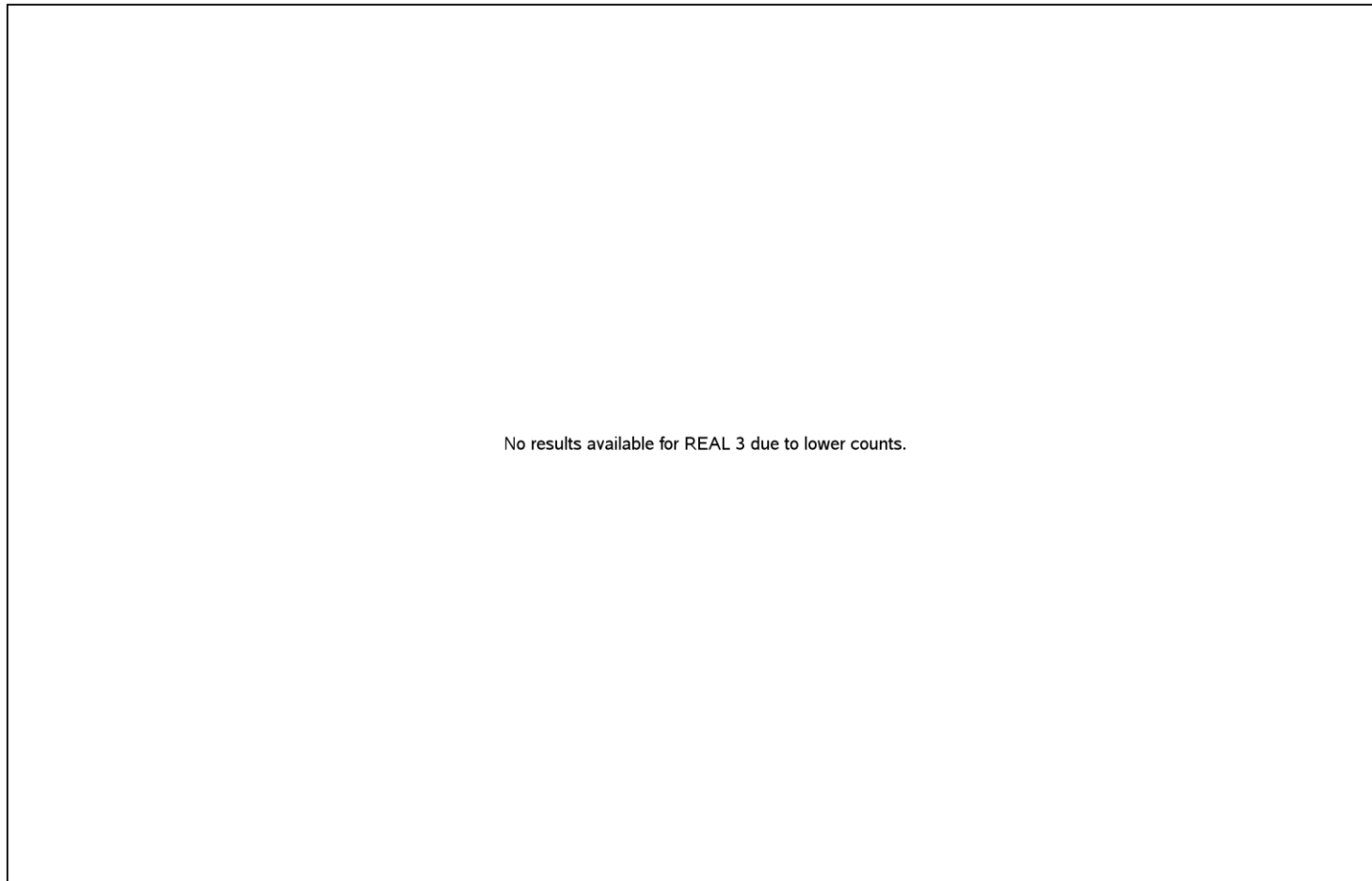
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.12 - fconforestsbgp.sas/fconfrimsocwforest26metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

54: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

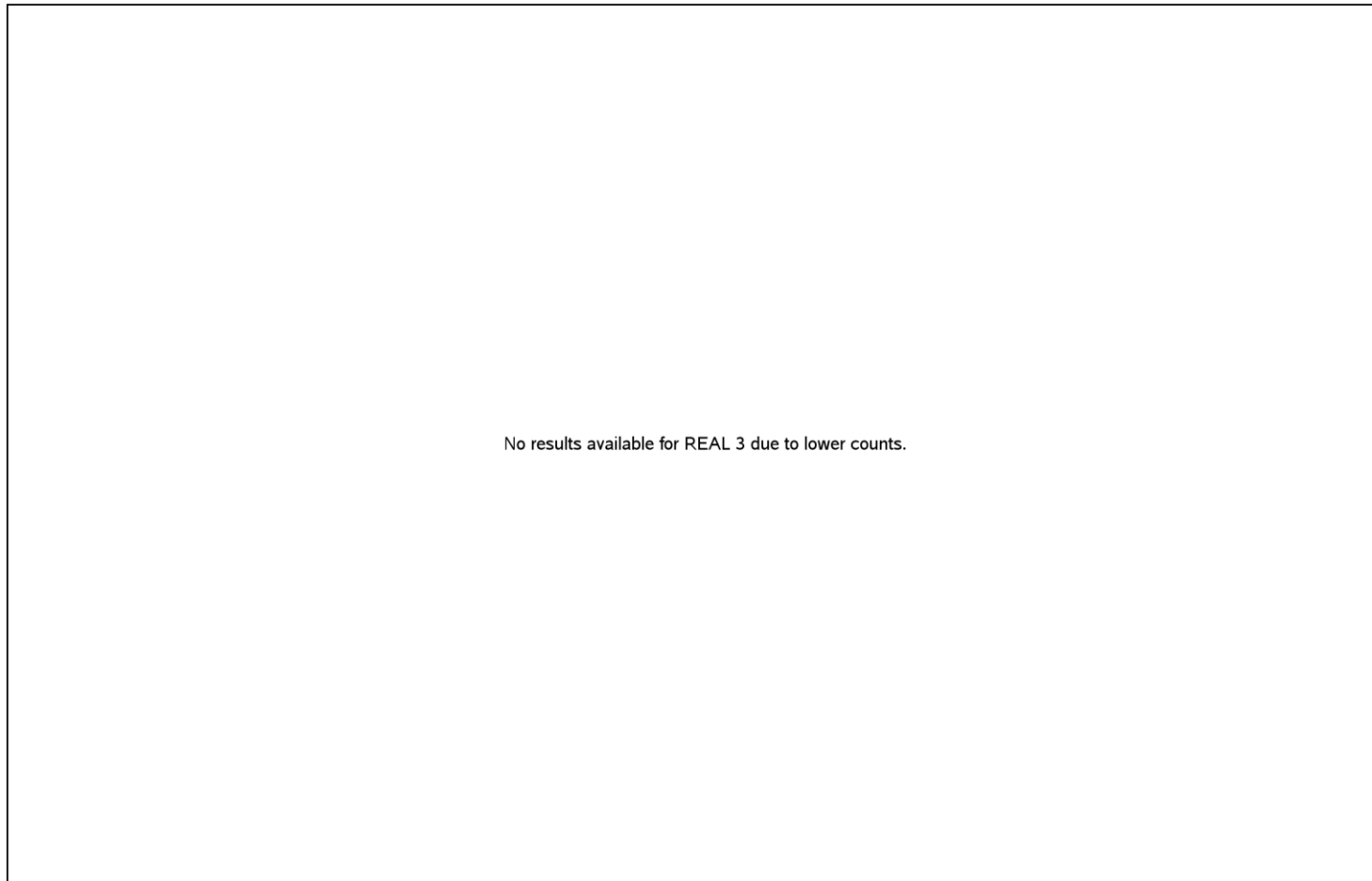
CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023:11:24:13 - fconforestsbgp.sas/fconfrimsocwforest26metaage6.png



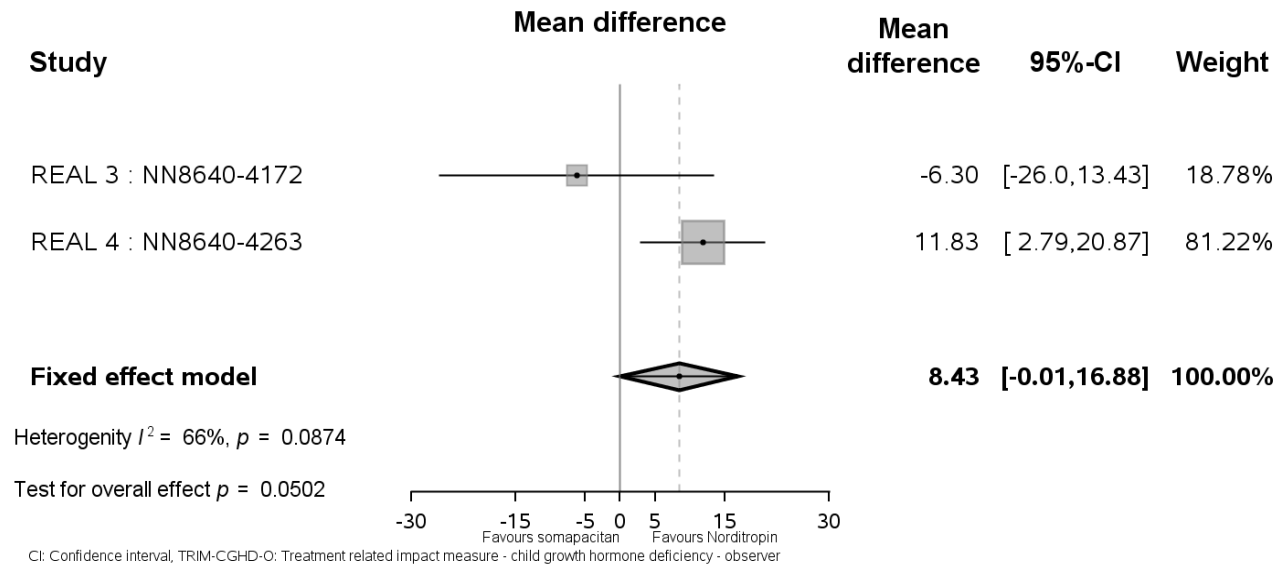
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:13 - fconforestsbgp.sas/fcontrimsocwforest26metare.png

56: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:14 - fconforestsbgp.sas/fcontrimsocwforest26metarj.png

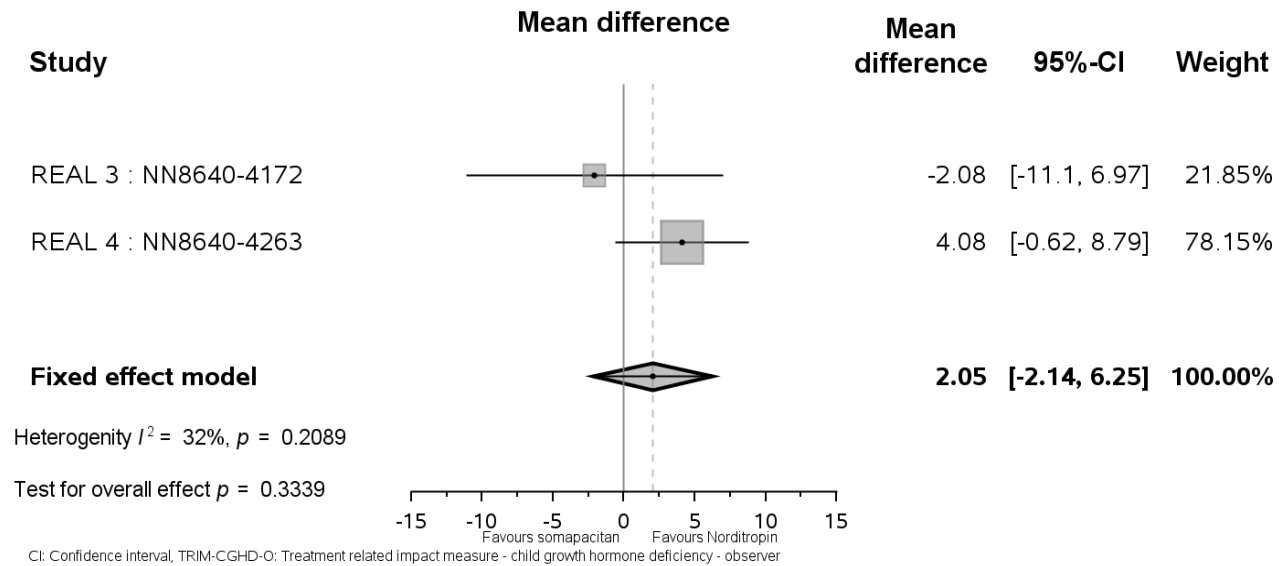
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

57: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

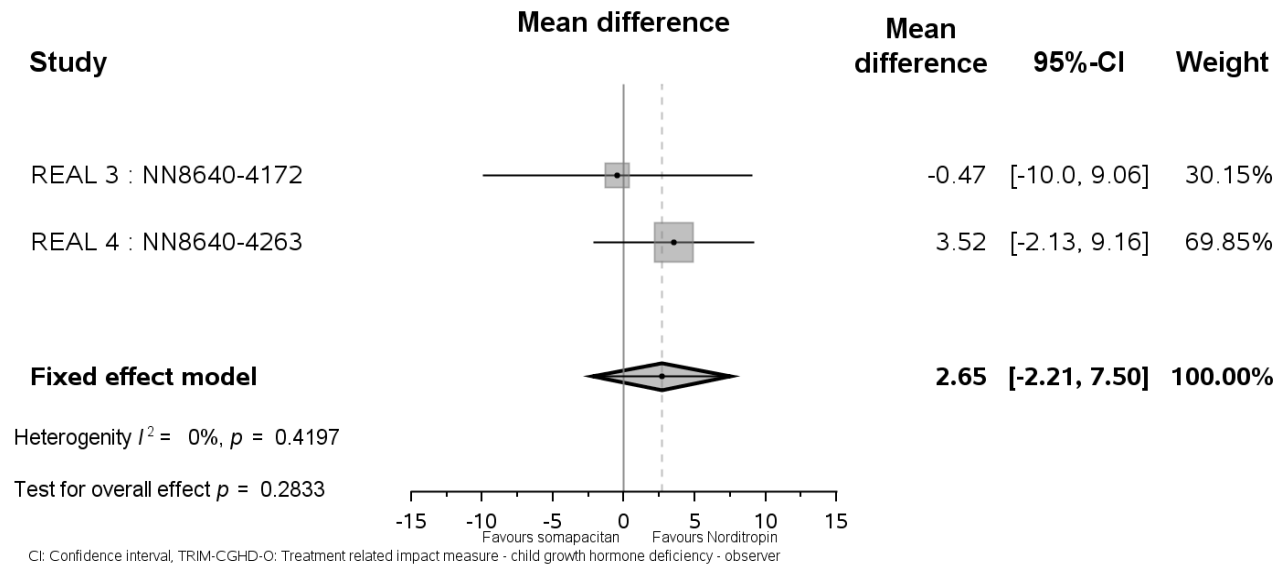
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023 11:24:15 - fconforestsbgp.sas/tcontimsocwforest26metarr.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

58: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

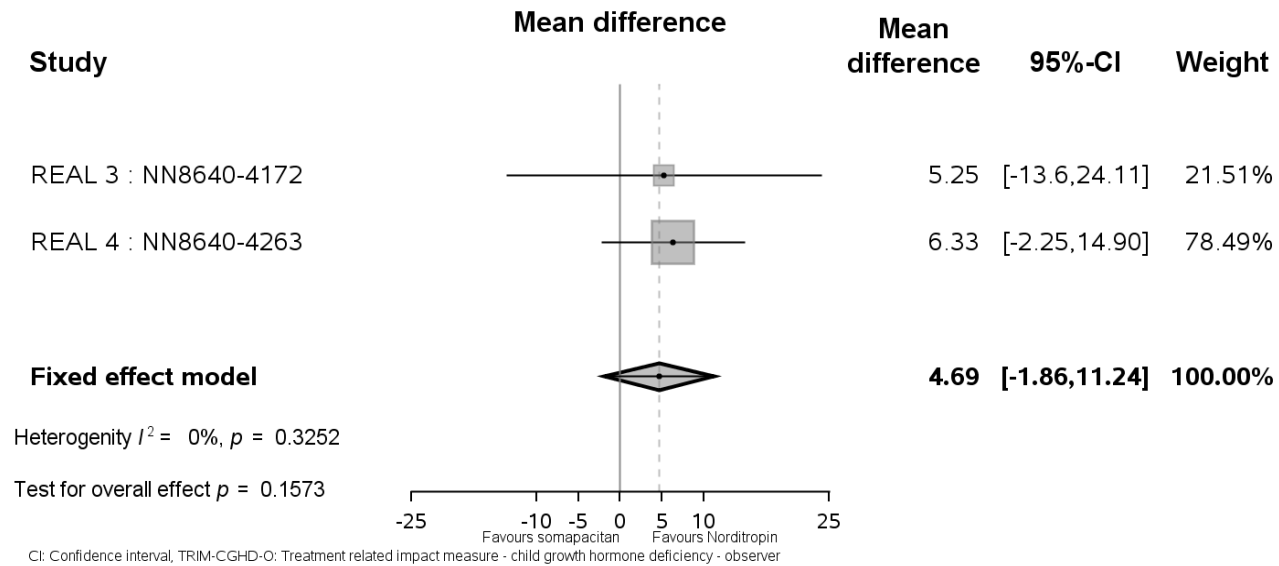
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:34 - fconforest.sas/fcontrimtoforest26meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

59: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

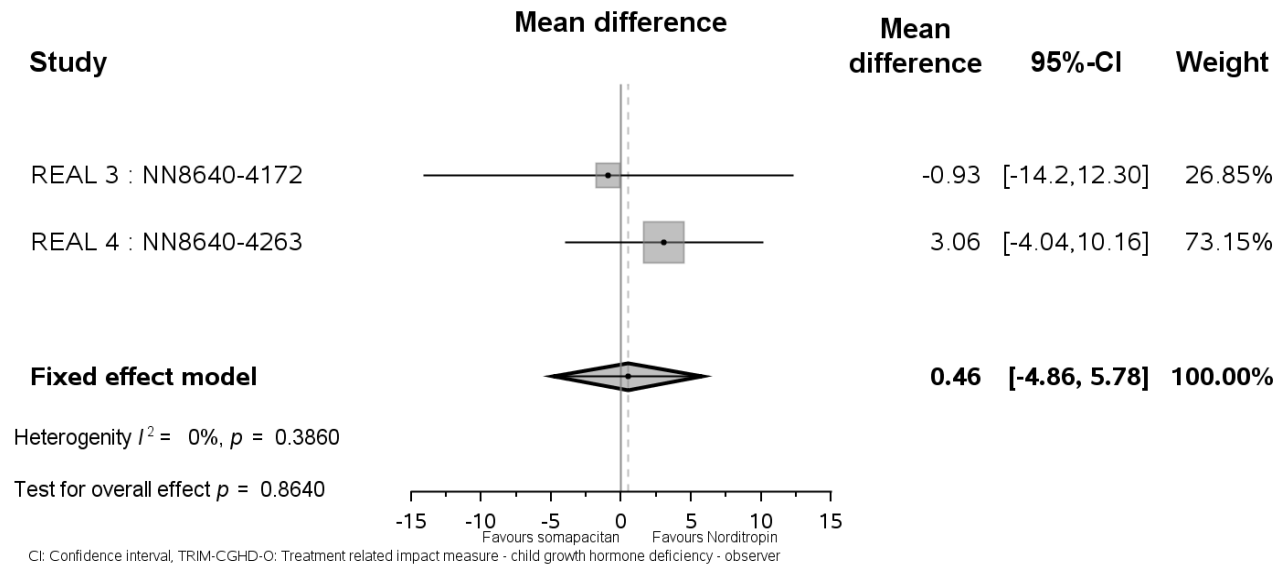
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:24:15 - fconforestsgrp.sas/fcontrimtofwforest26metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

60: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

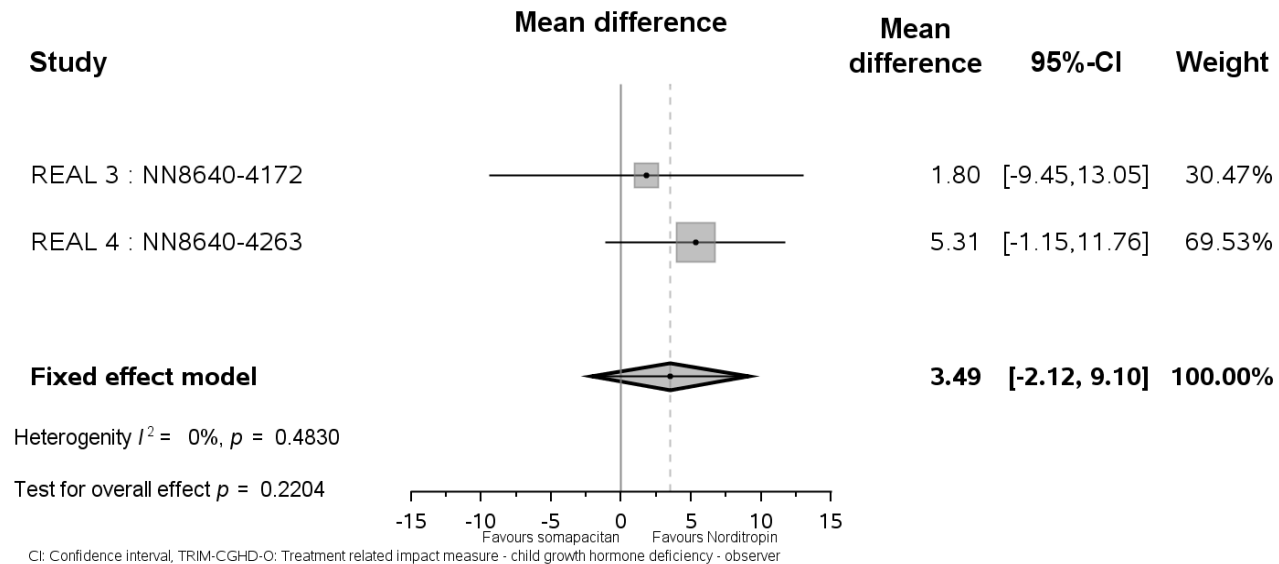
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.16 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest26/metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

61: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

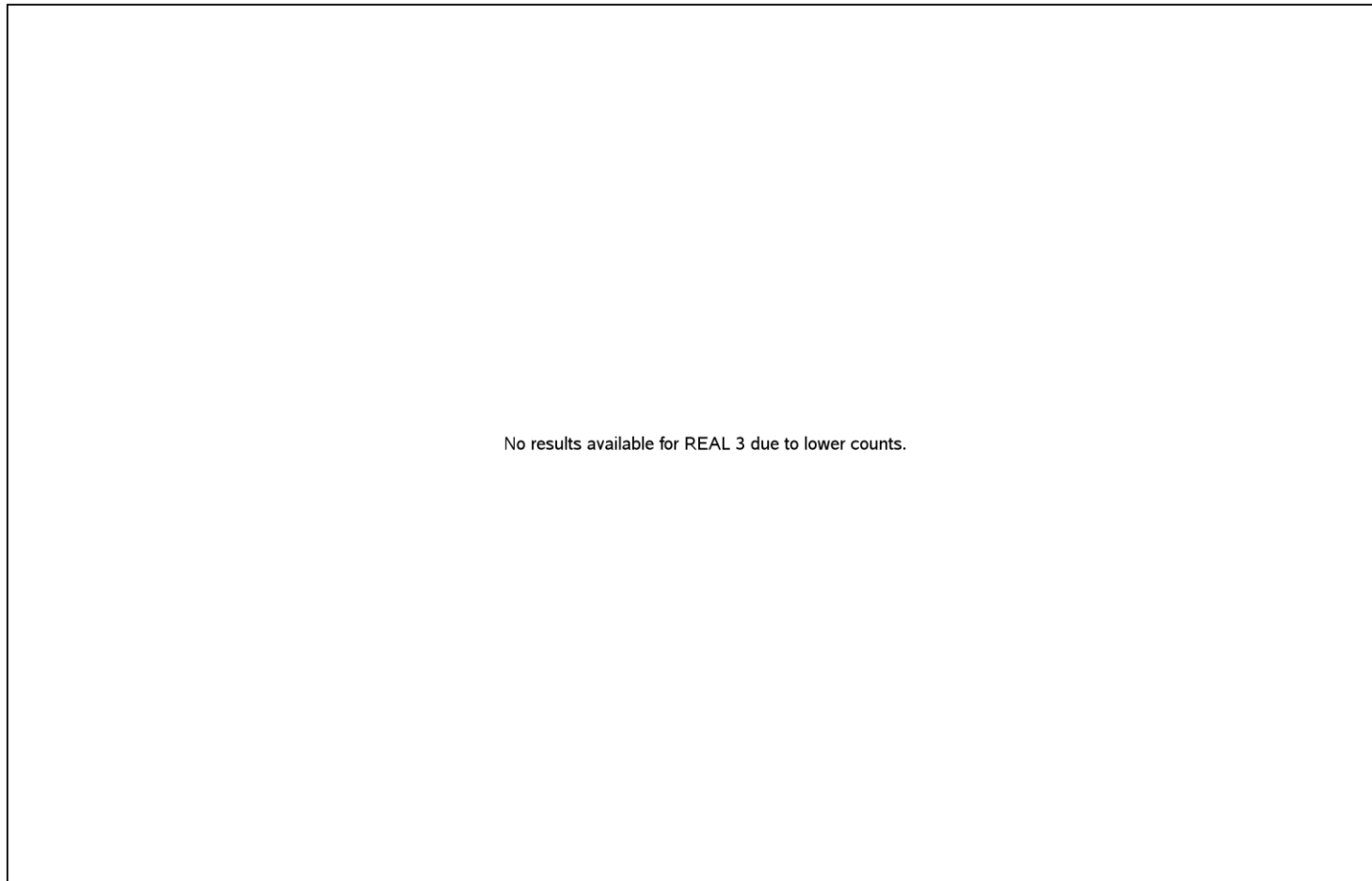
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:16 - fconforestsbgp.sas/fconfortotwforest26metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

62: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

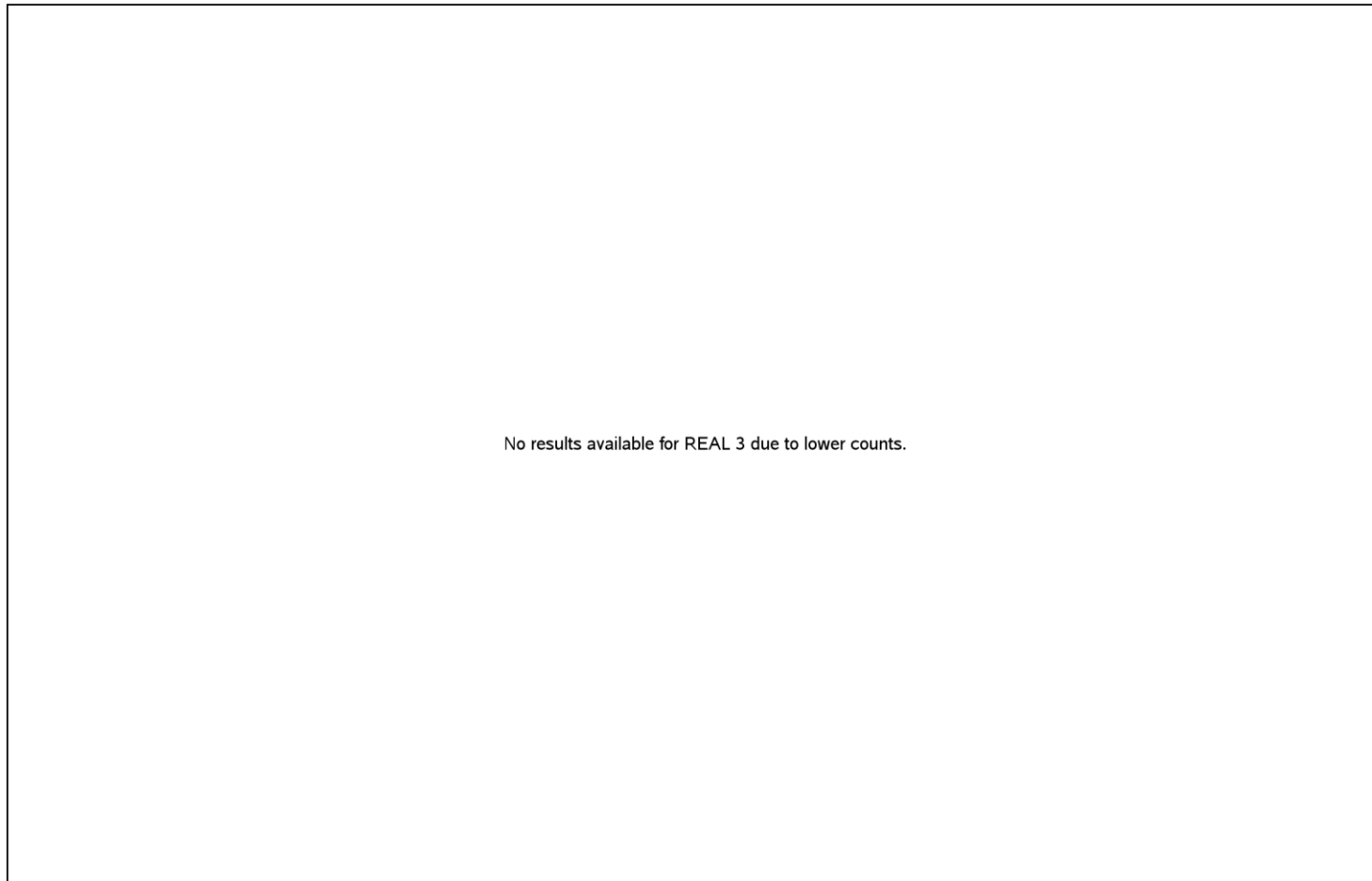
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023 11:24:17 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest26metaage6.png

63: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:17 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest26metare.png

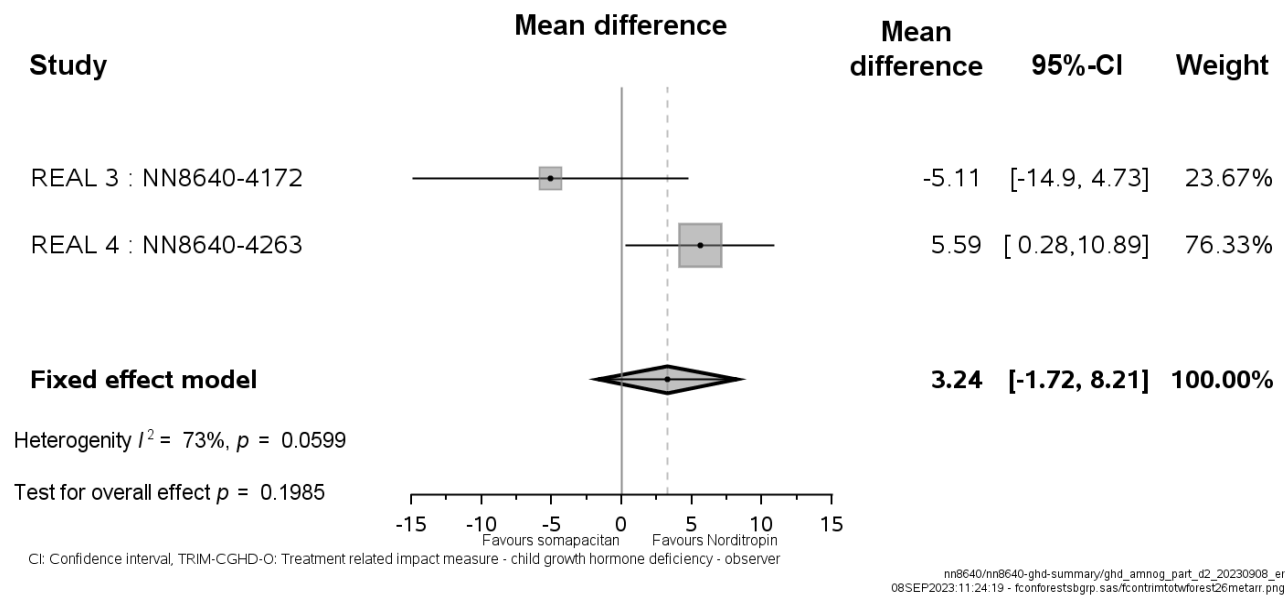
64: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



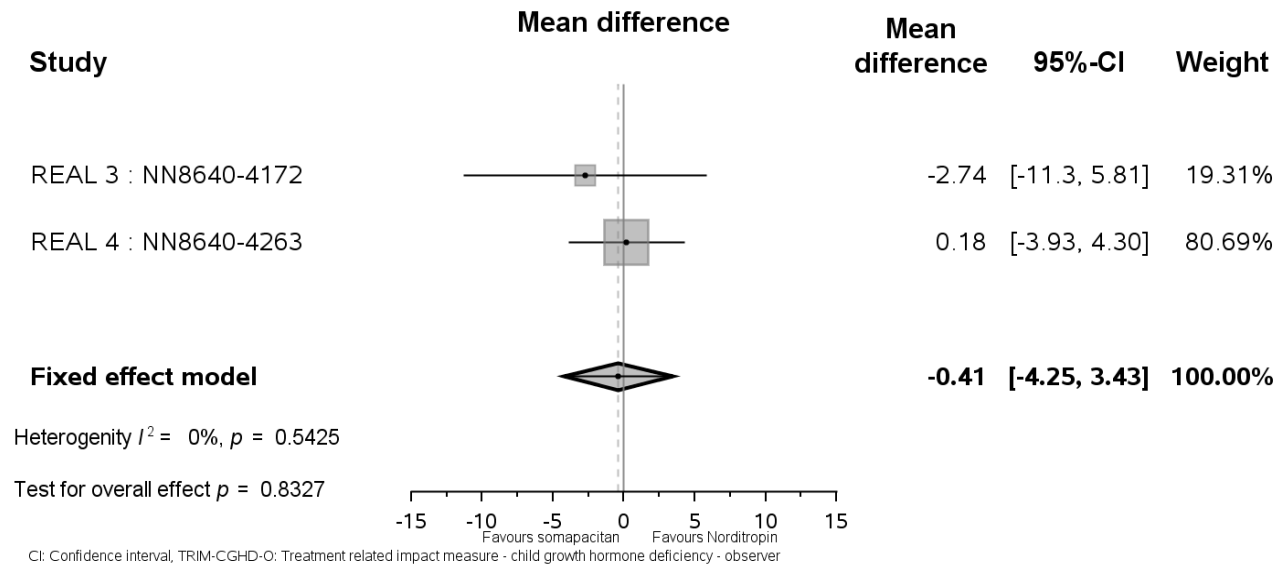
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:18 - fconforestsbgp.sas/fconfrimtotwforest26metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

65: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

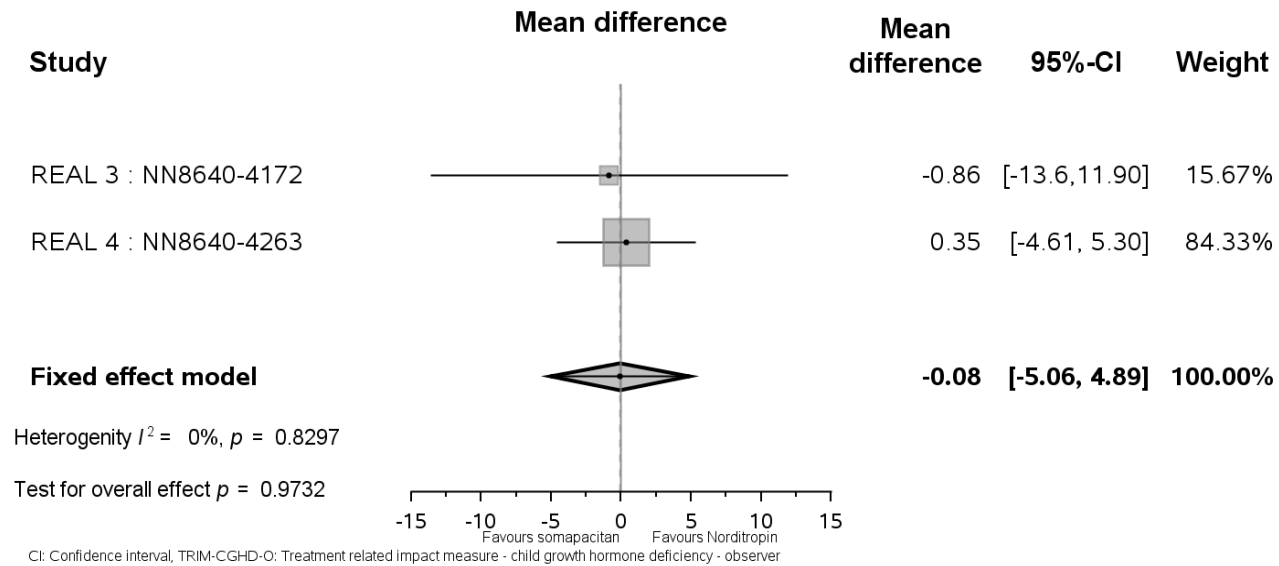


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

66: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

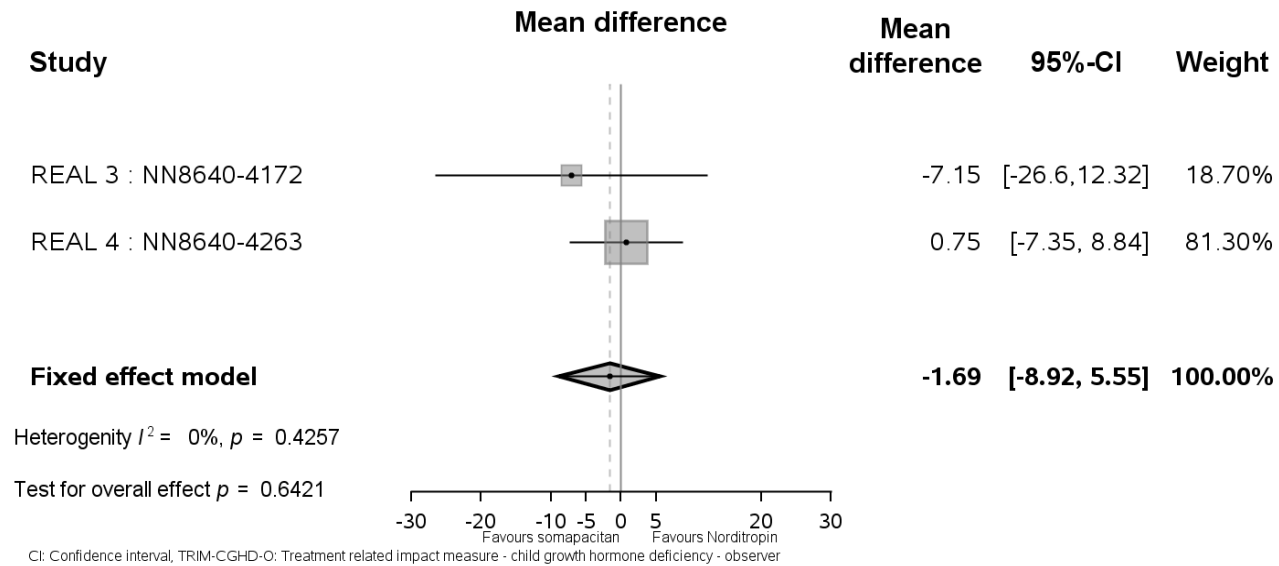
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ammog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:23:35 - fcconforest.sas/fcontrimphyswforest52meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

67: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

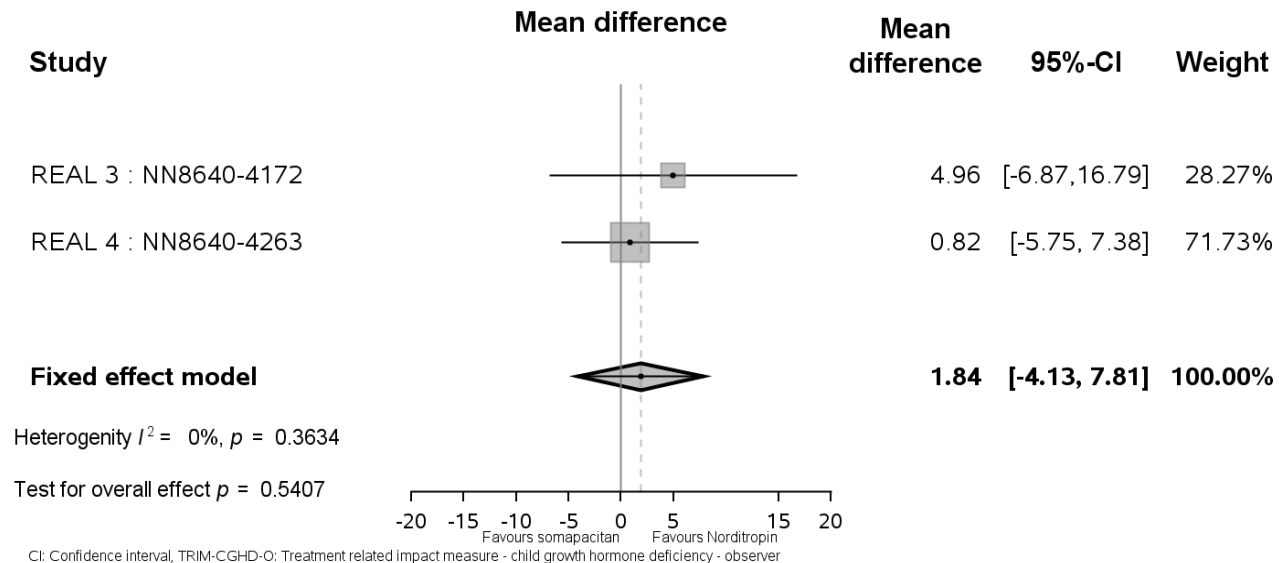
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:19 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

68: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11.24.20 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforesE2metasf.png

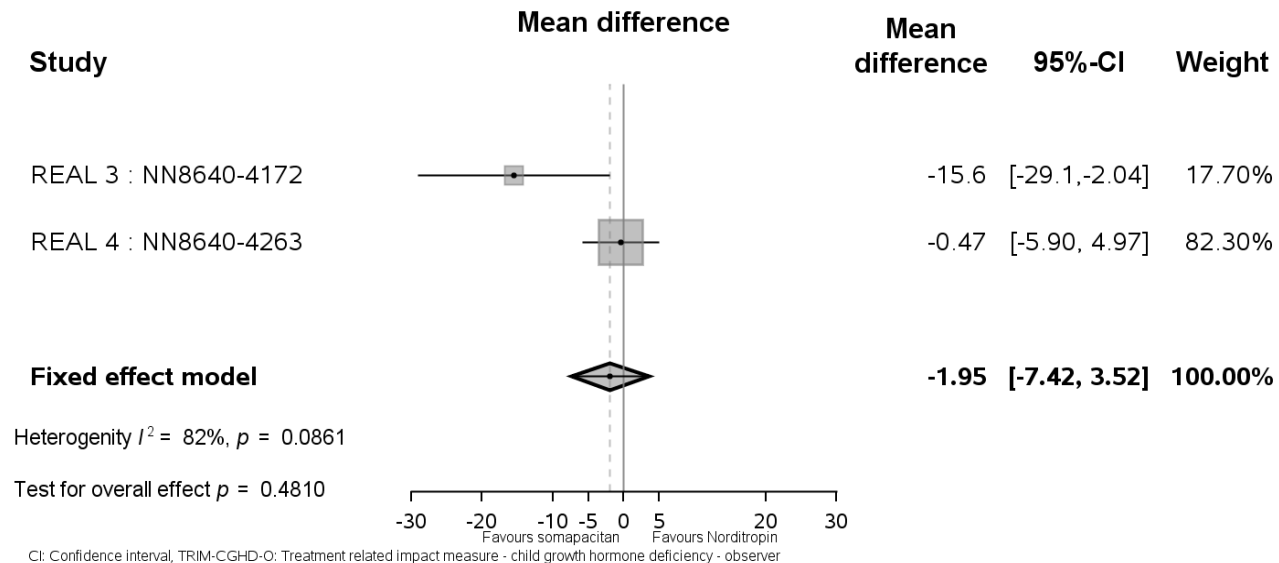
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

69: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

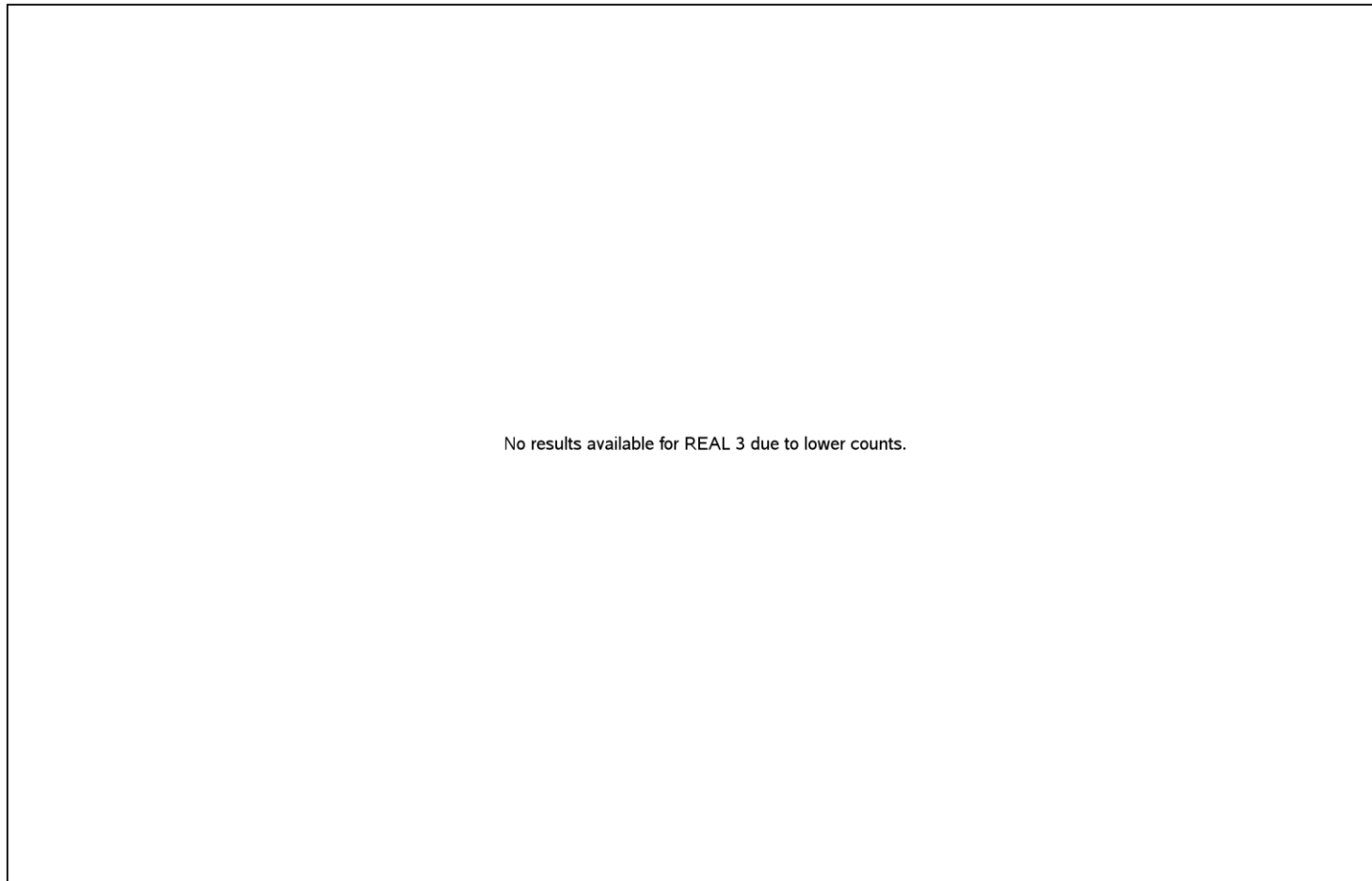
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023:11:24:20 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest52metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

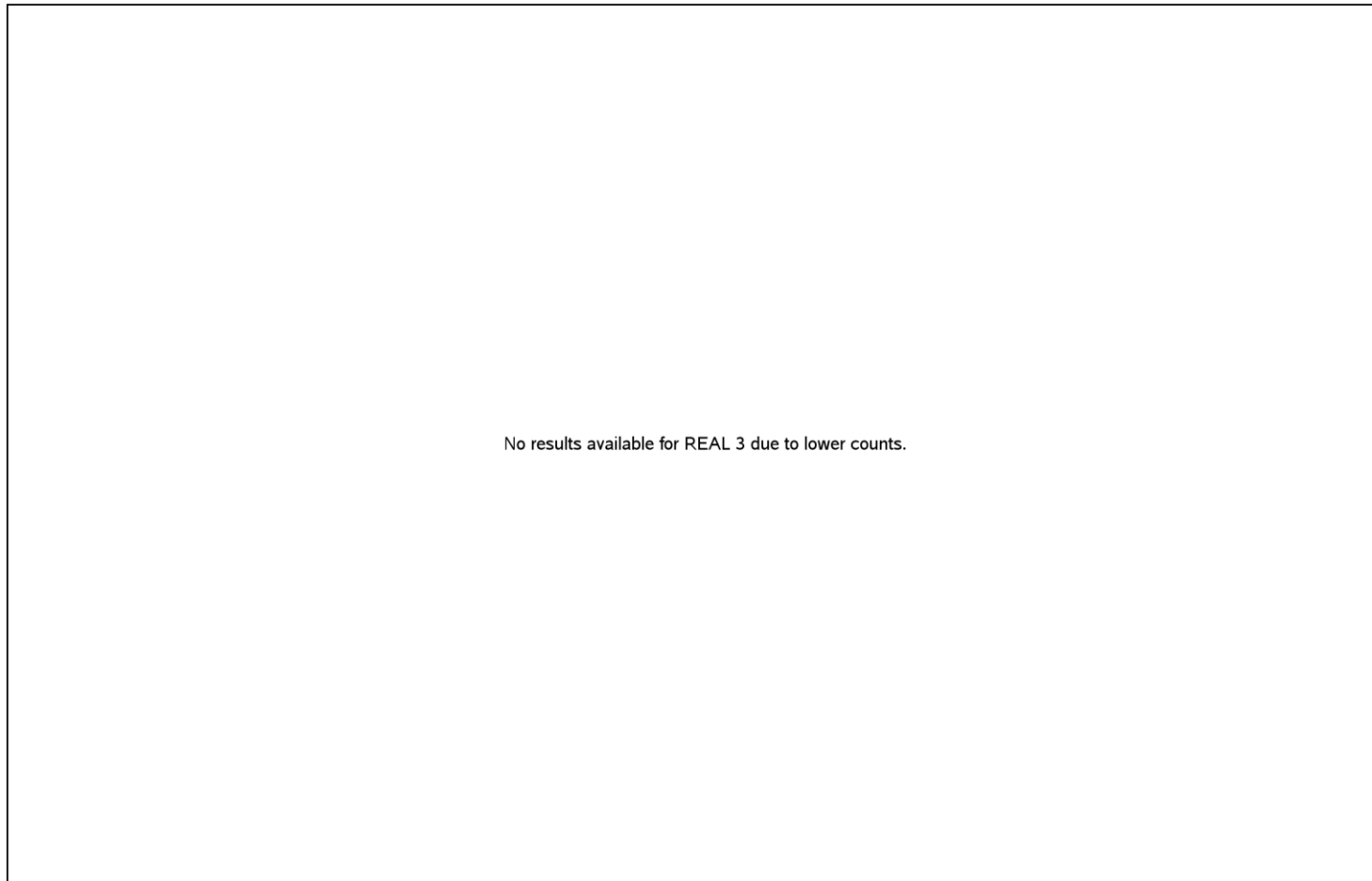
70: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023 11:24:21 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswiforest52metaage6.png

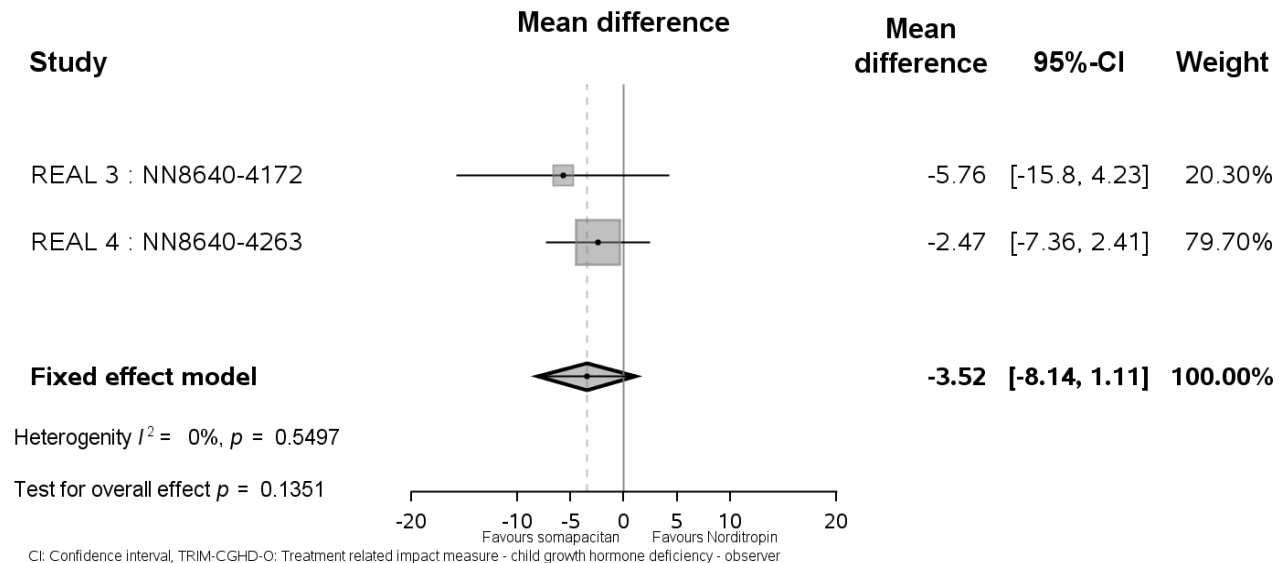


nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:21 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest52metare.png



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:22 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest52metarj.png

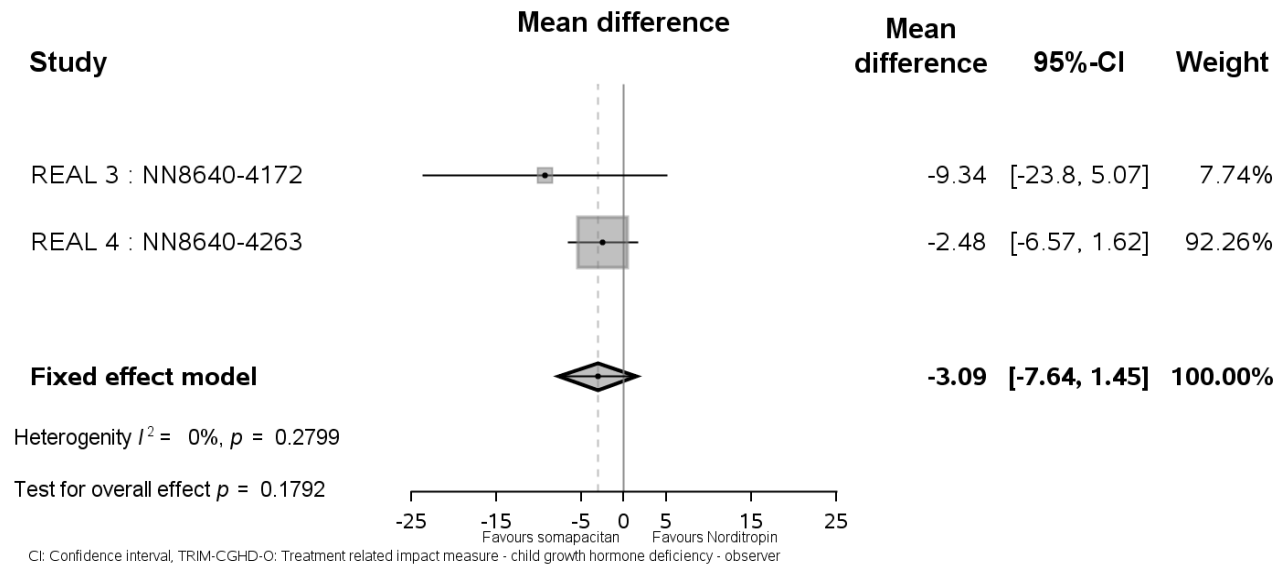
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

73: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - physical functioning score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023.11.24.23 - fconforestsbgp.sas/fcontrimphyswforest52metarr.png

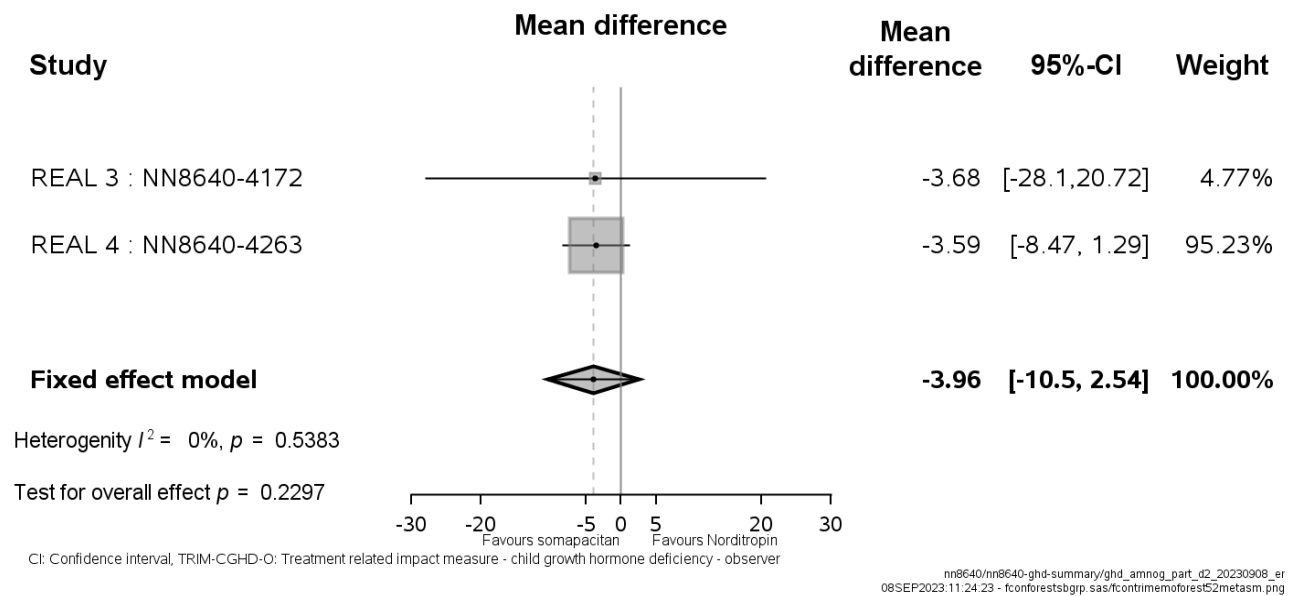
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

74: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

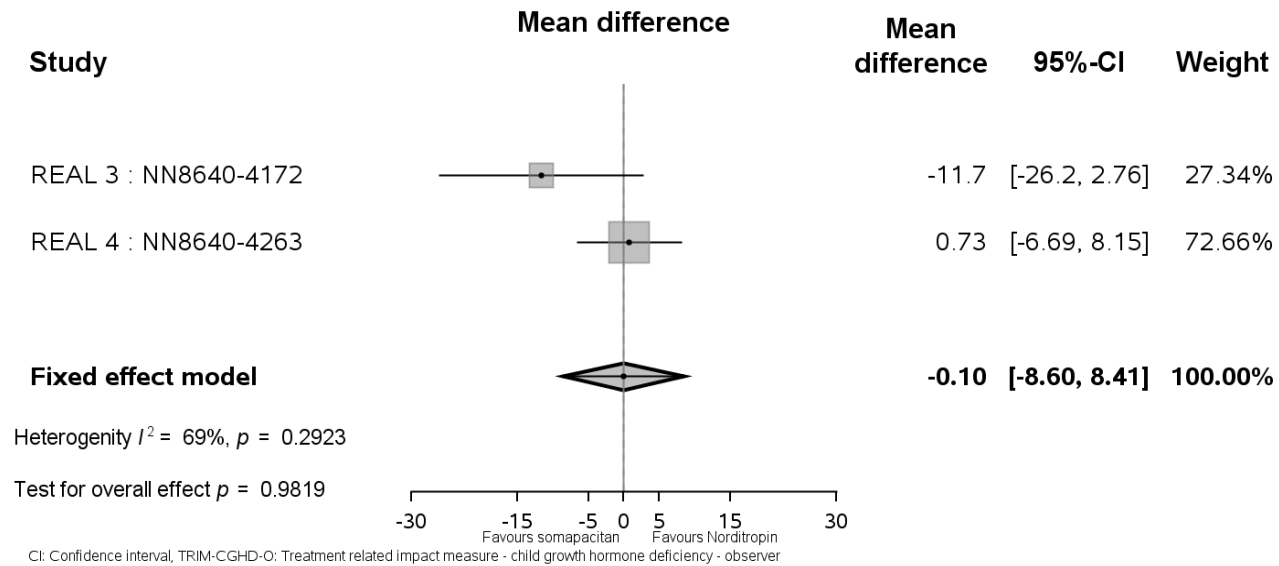
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:36 - fconforest.sas/fcontrimemoforest52meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

75: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

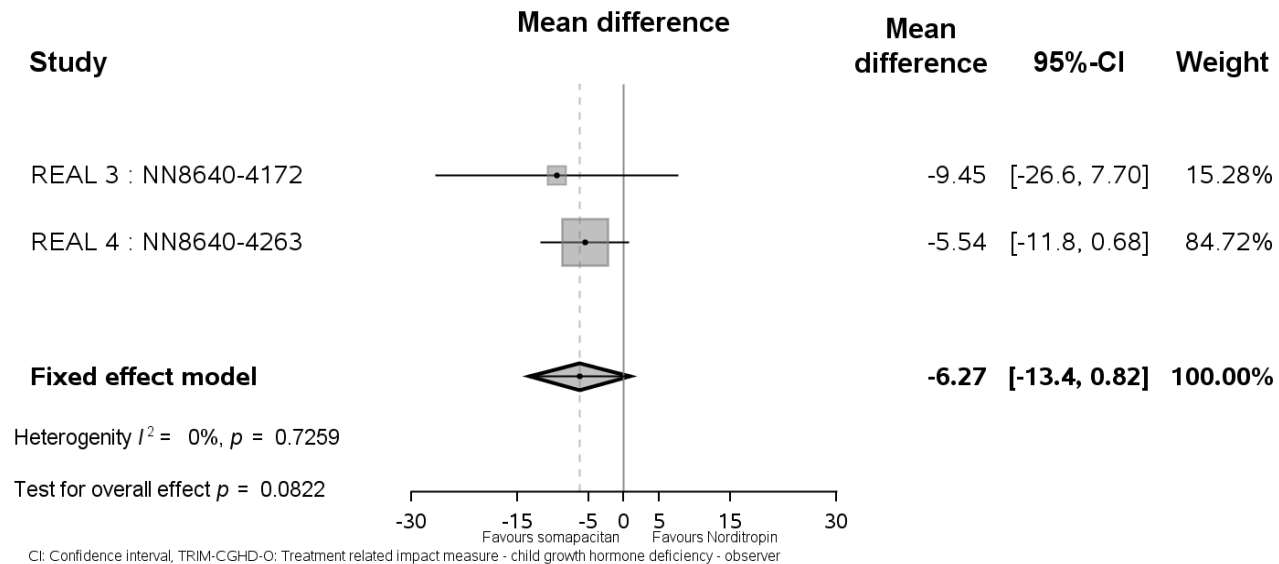


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

76: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11.24:24 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforesE2metastf.png

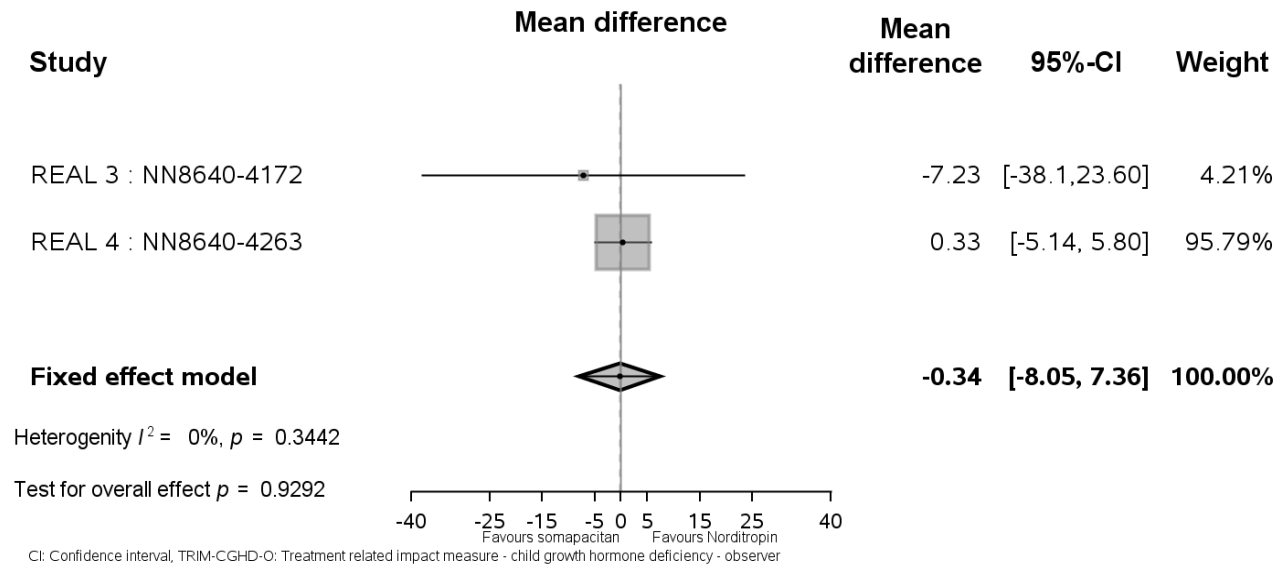
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

77: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

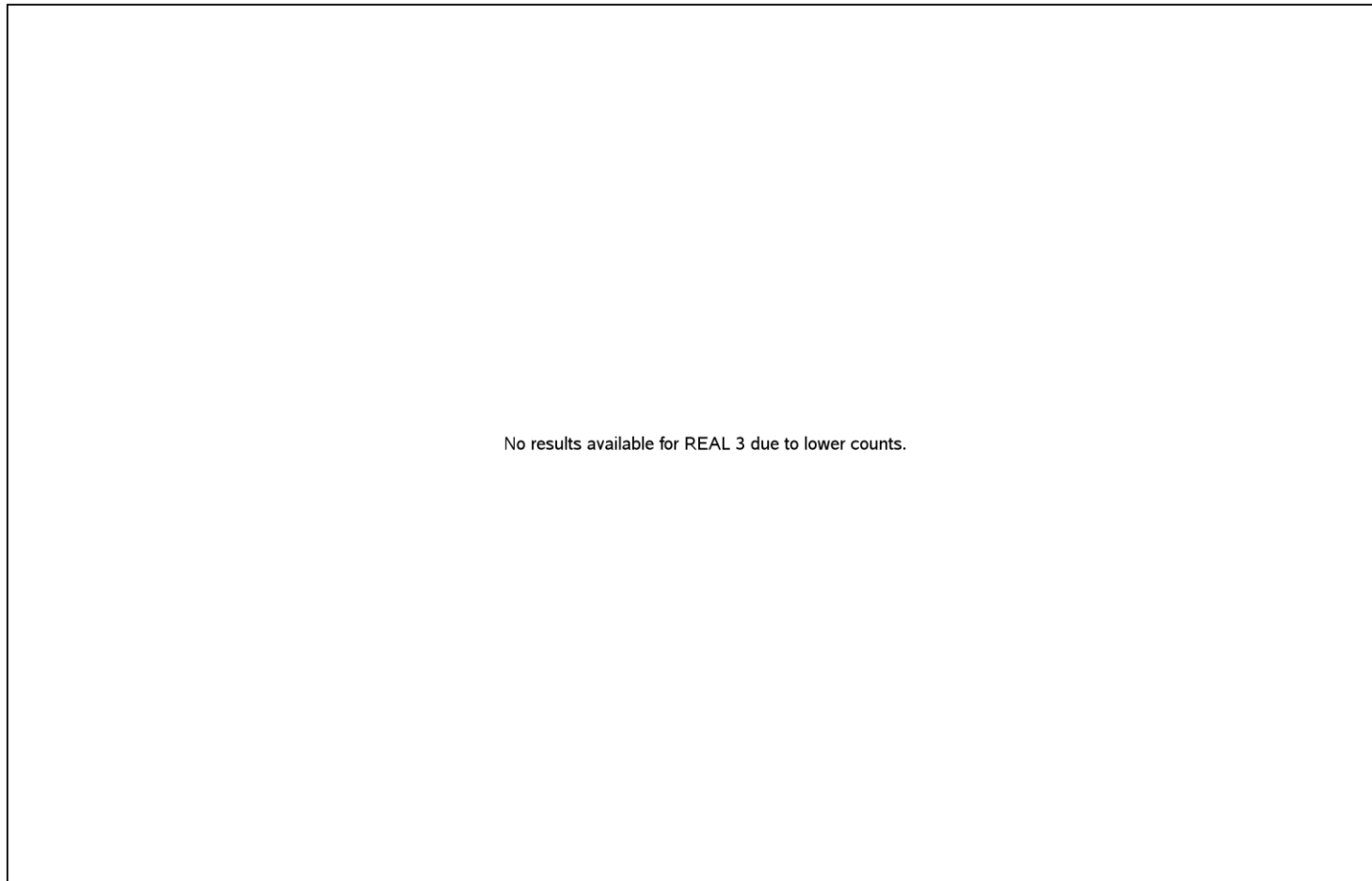
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023.11.24.24 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest52metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

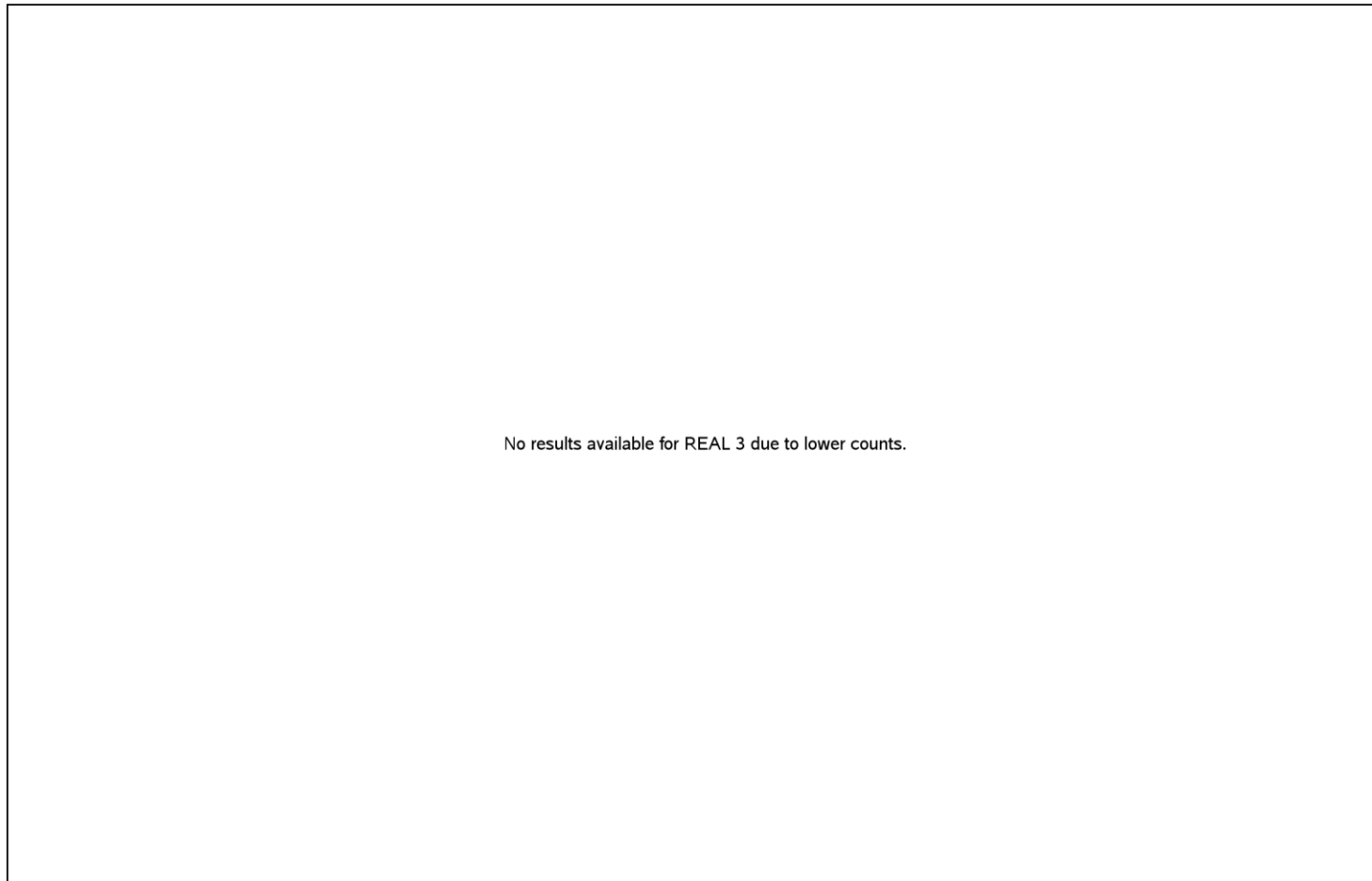
78: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023.11.24.25 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest52metaage6.png

79: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



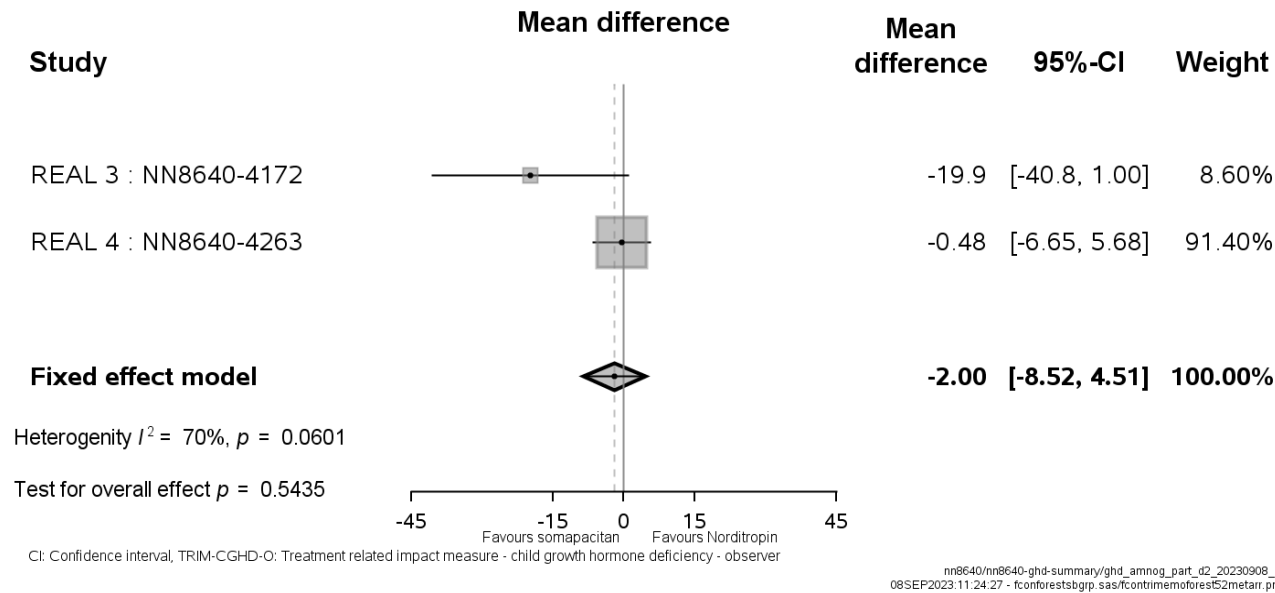
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:25 - fconforestsbgp.sas/fconfrimemoforest52metare.png



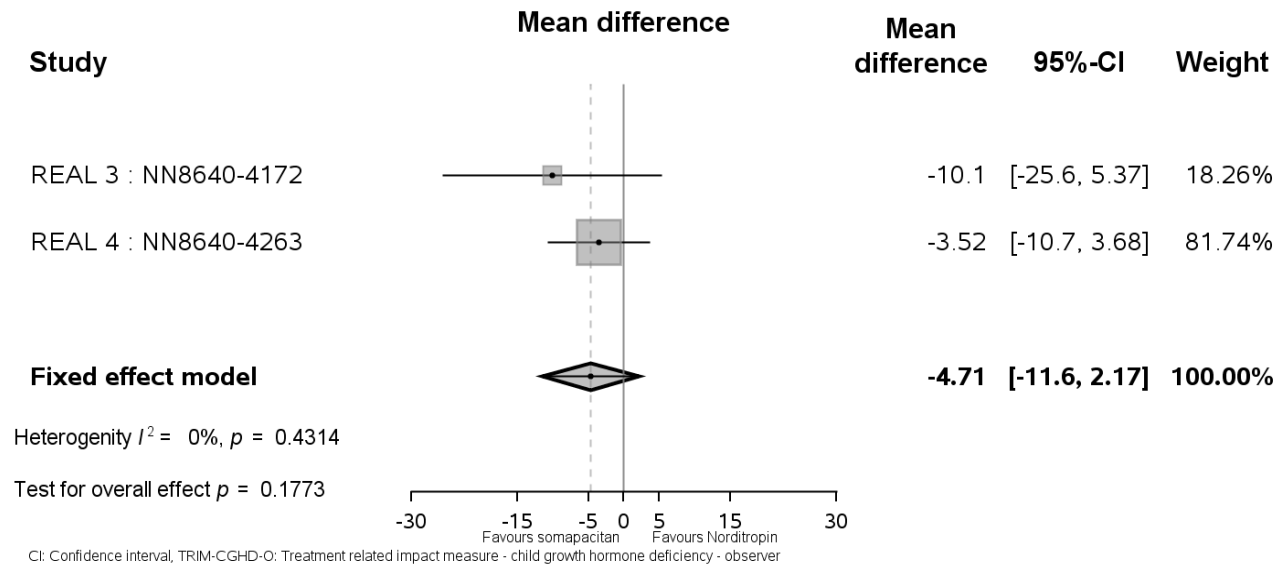
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:26 - fconforestsbgp.sas/fcontrimemoforest52metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

81: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - emotional well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

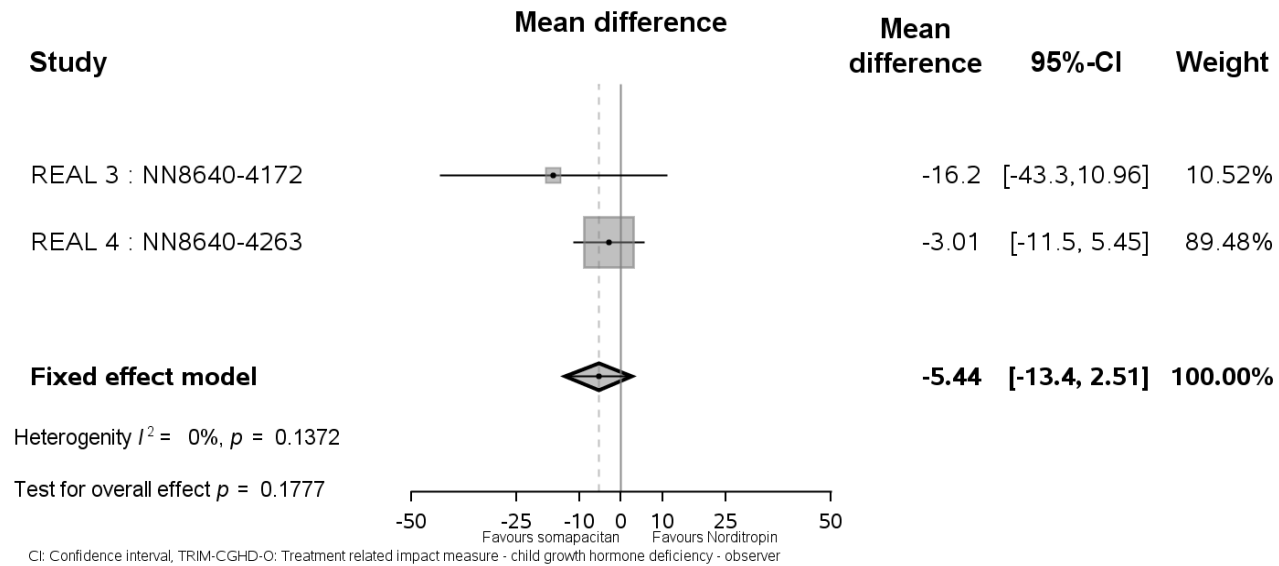


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

82: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

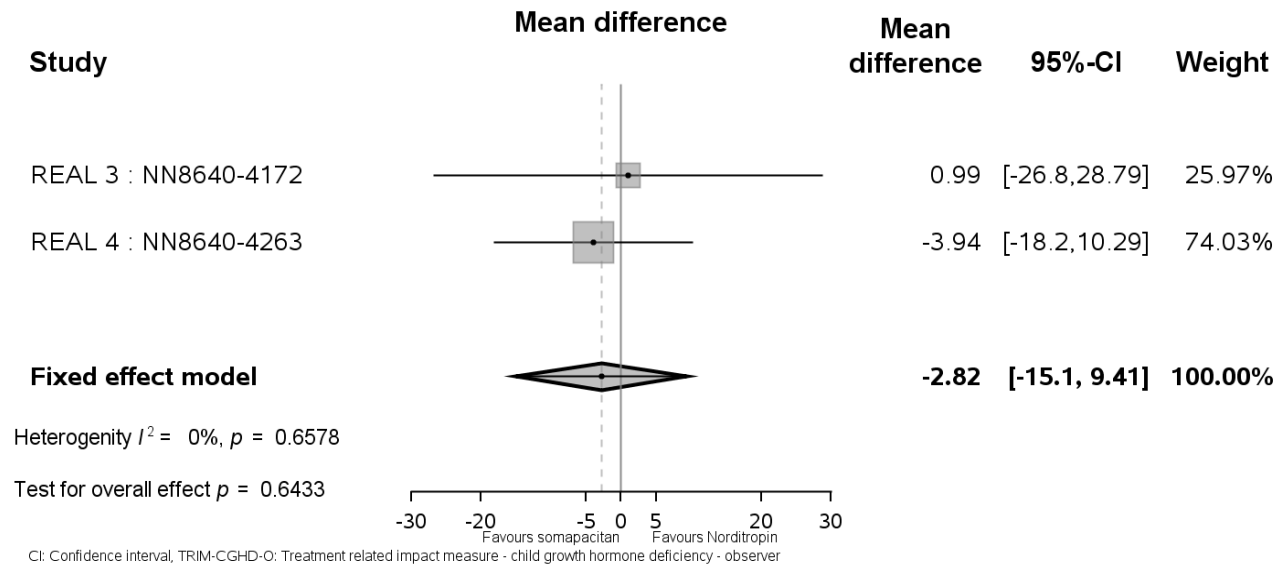
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.23.37 - fconforest.sas/fcontrimsocwforest52meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

83: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

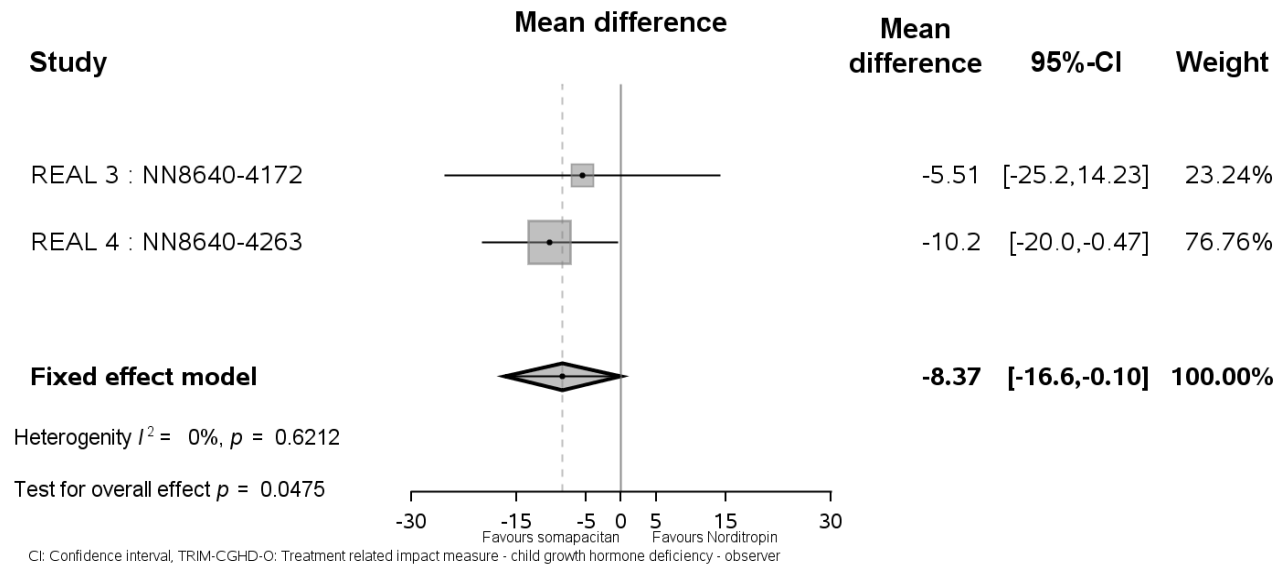
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.27 - fconforestsbgp.sas/fconfrimsocw/forest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

84: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

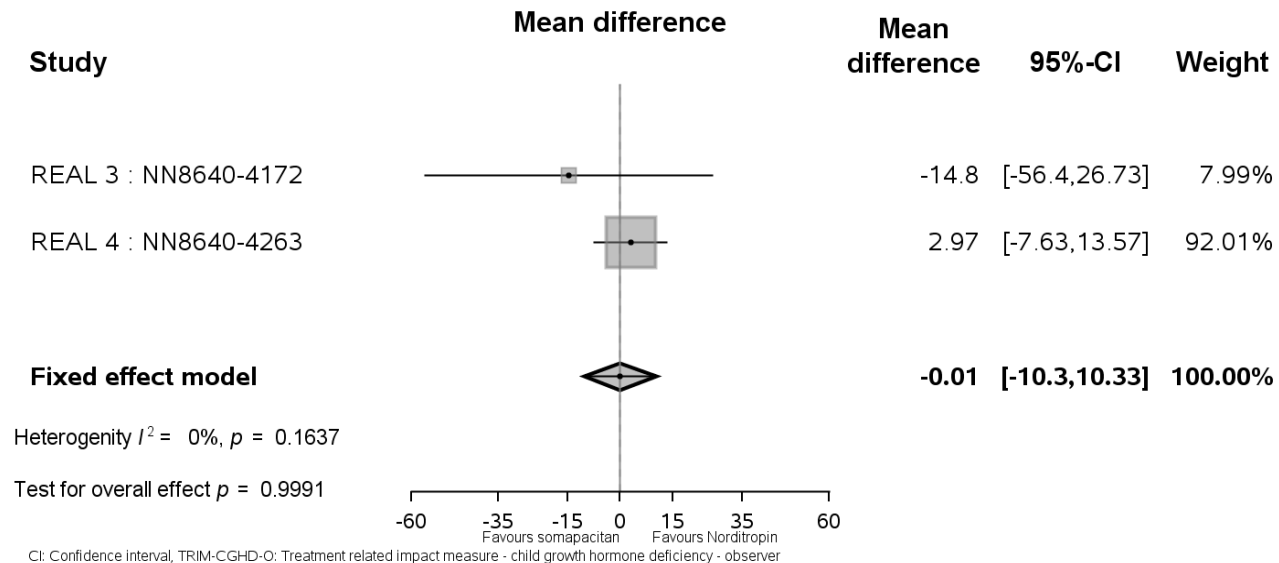
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:24:28 - fcconforestsbgp.sas/fcconforestsbgp.metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

85: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

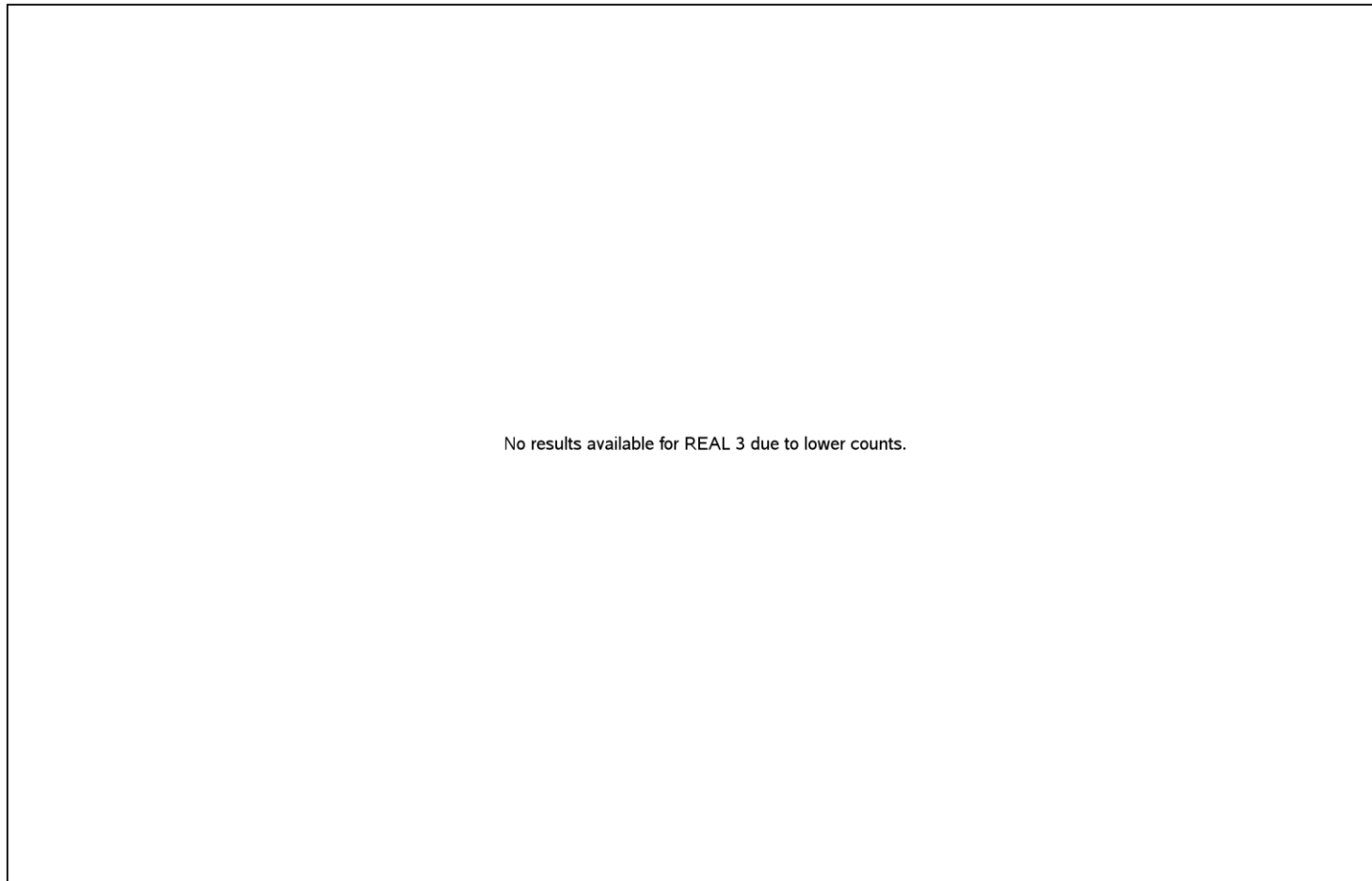
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:24:28 - fconforestsbgp.sas/fcontrimsocwforests2metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

86: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

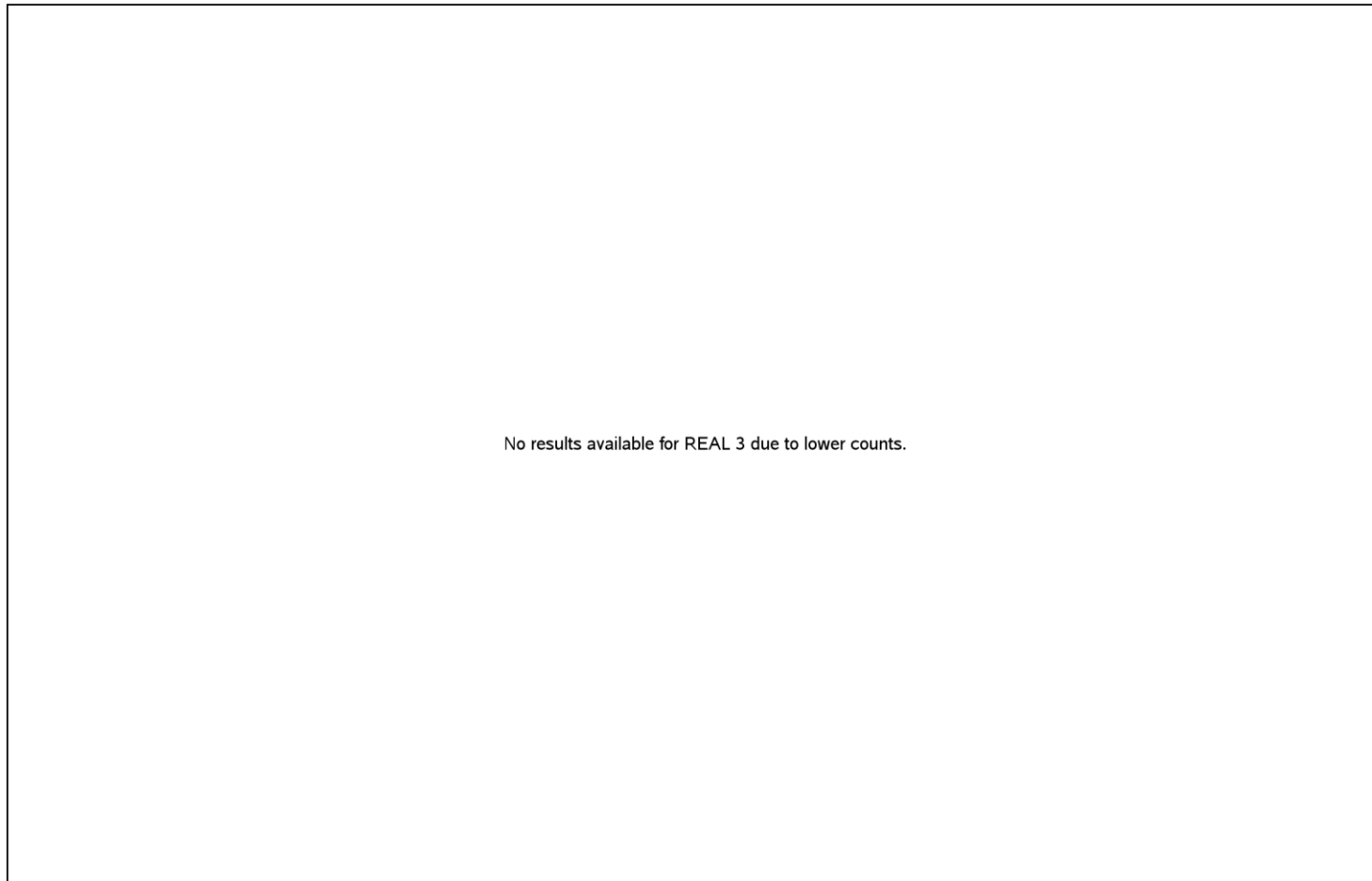
CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023:11:24:29 - fconforestsbgp.sas/fconfrimsocwforest52metaage0.png



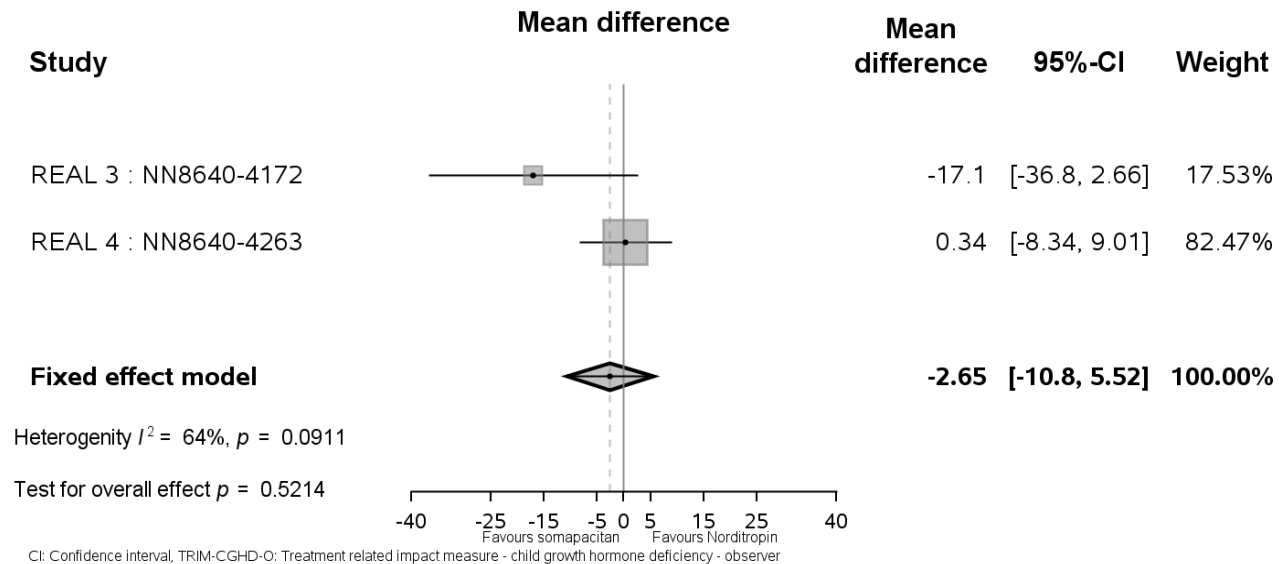
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:29 - fconforestsbgp.sas/fcontrimsocwforest52metare.png

88: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:30 - fconforestsbgp.sas/fcontrimsocwforest52metarj.png

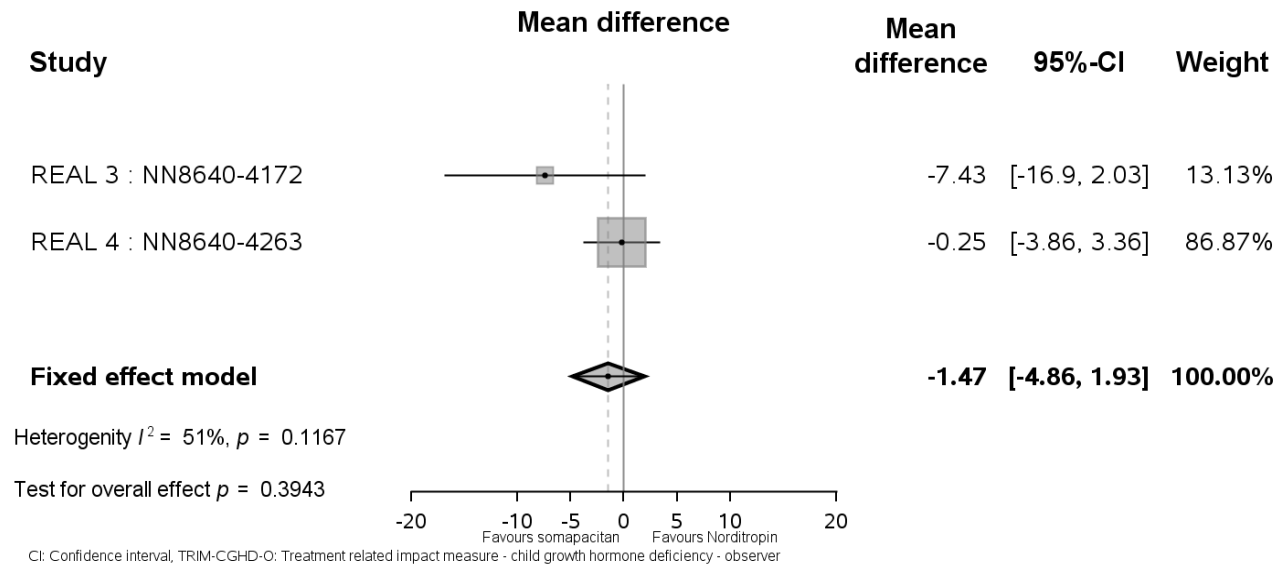
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

89: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - social well-being score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023 11:24:31 - tconforestsbgp.sas/tcontrimsocwforest52metarr.png

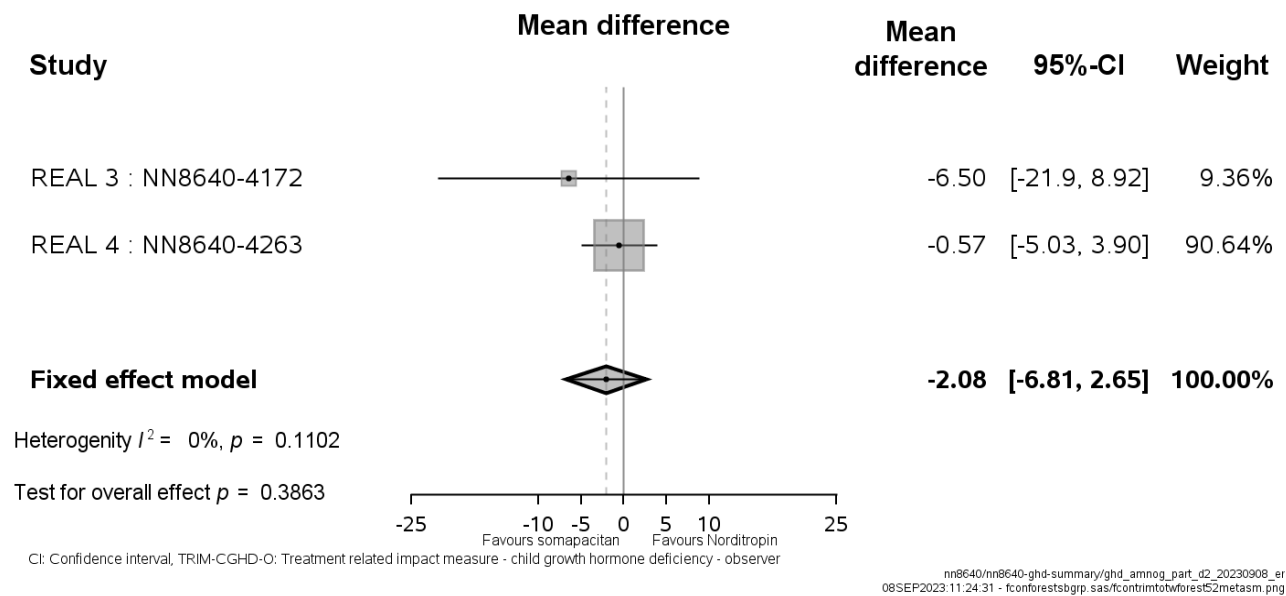
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

90: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

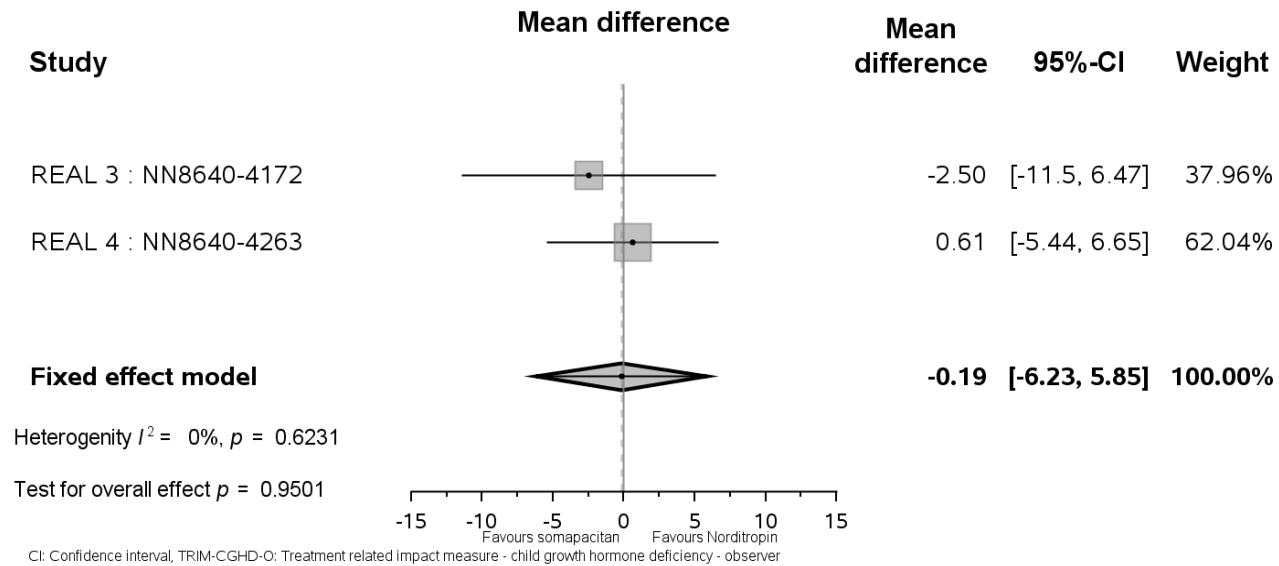
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:37 - fconforest.sas/fconfrimtotwforest52meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

91: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



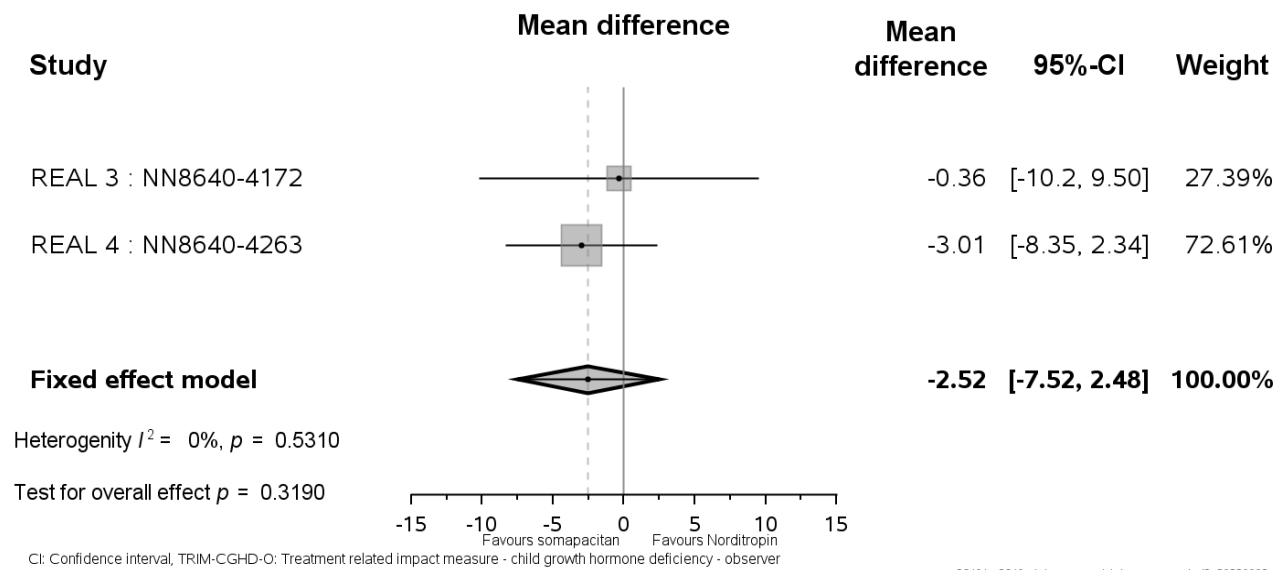
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

92: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.32 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforesE2metastf.png

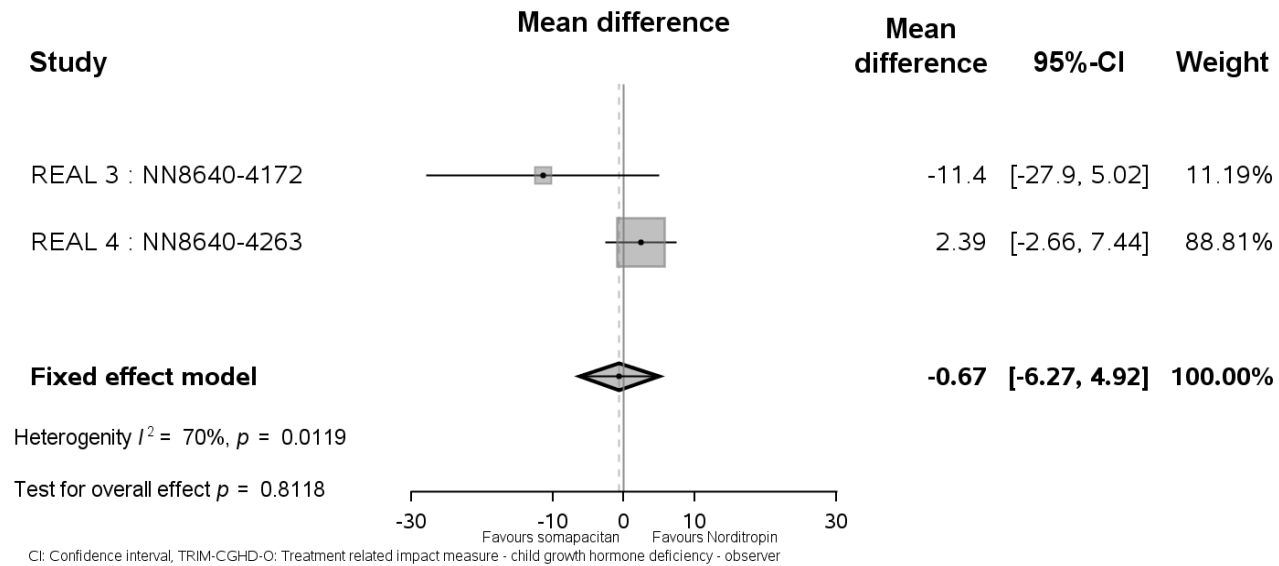
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

93: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:33 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforets52metaalt6.png

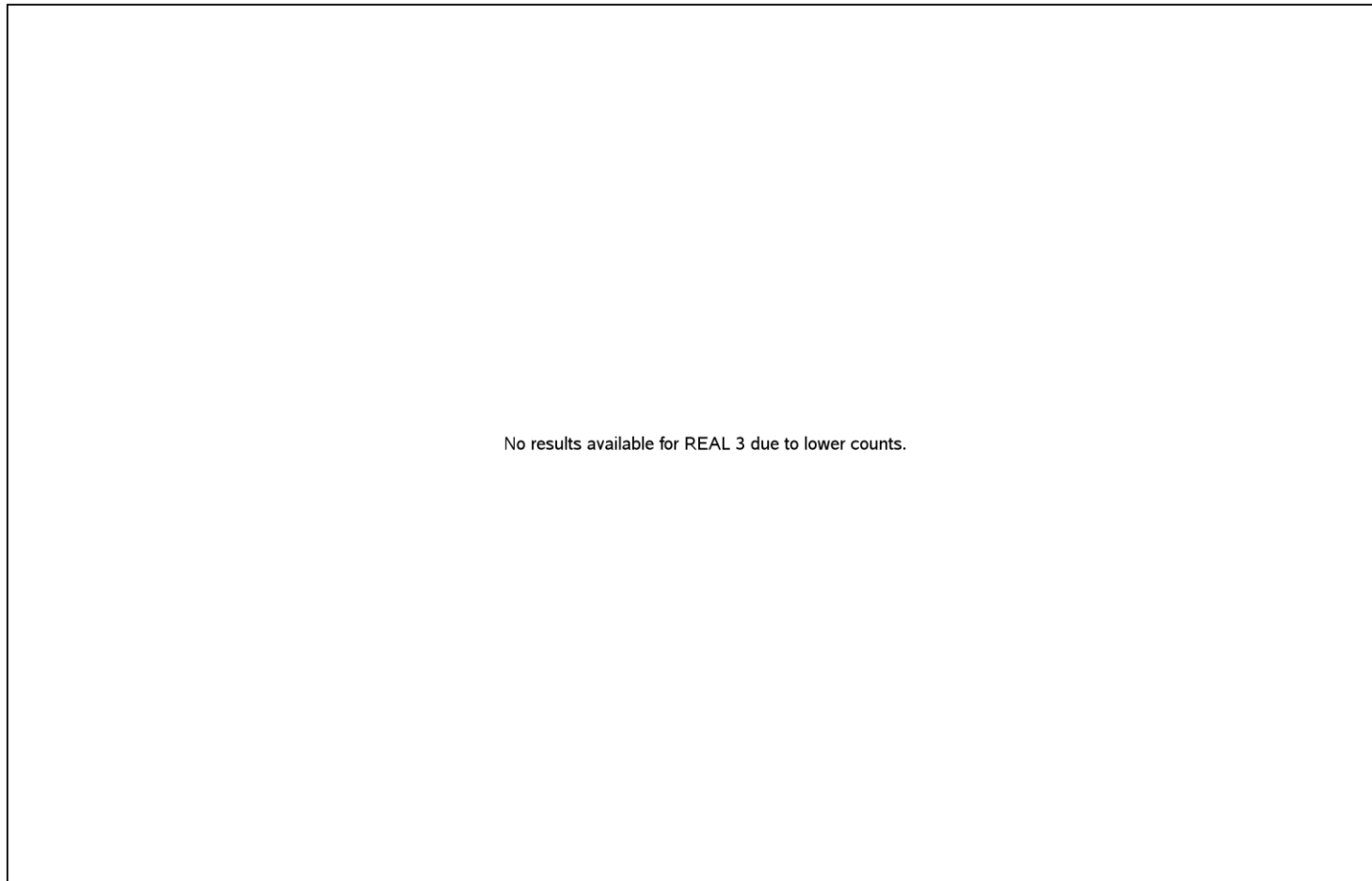
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

94: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

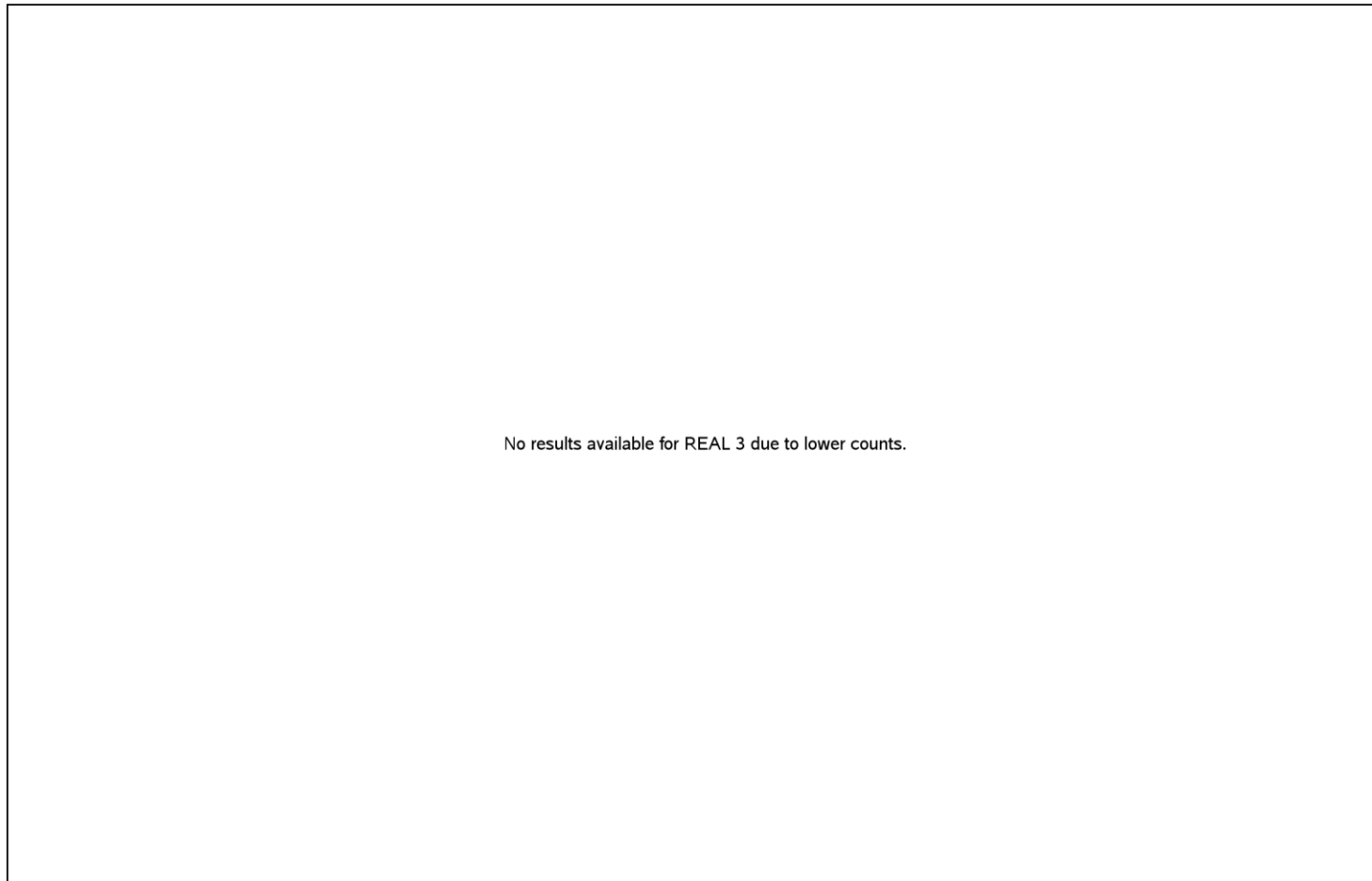
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023 11:24:33 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest52metaage6.png

95: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:34 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest52metare.png

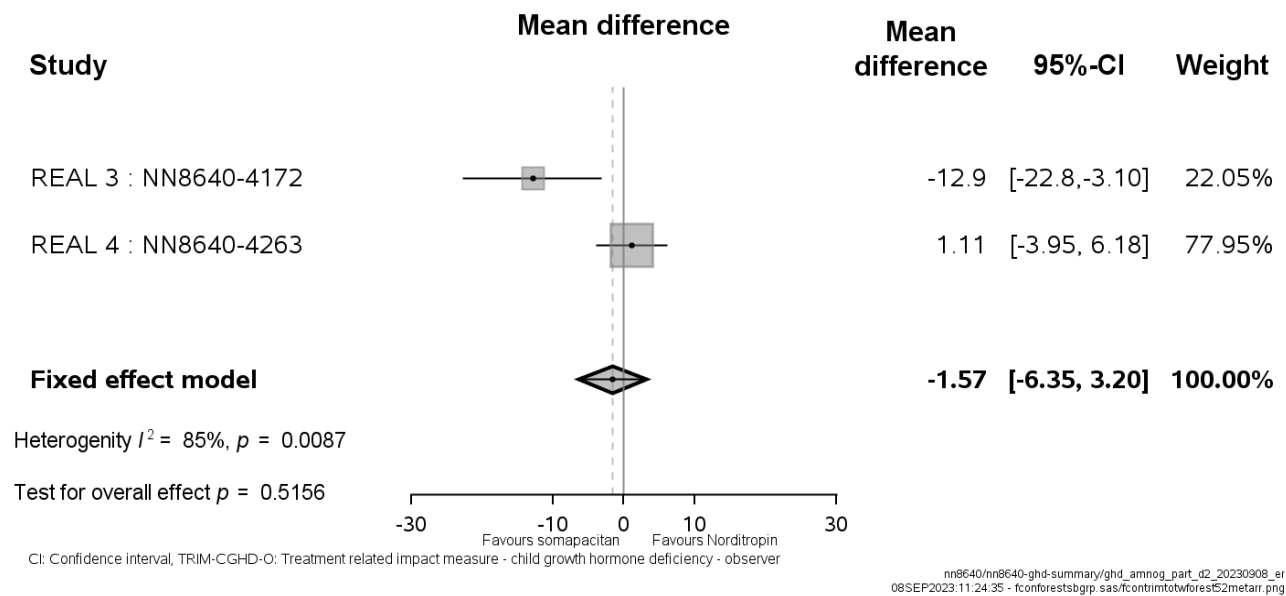
96: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



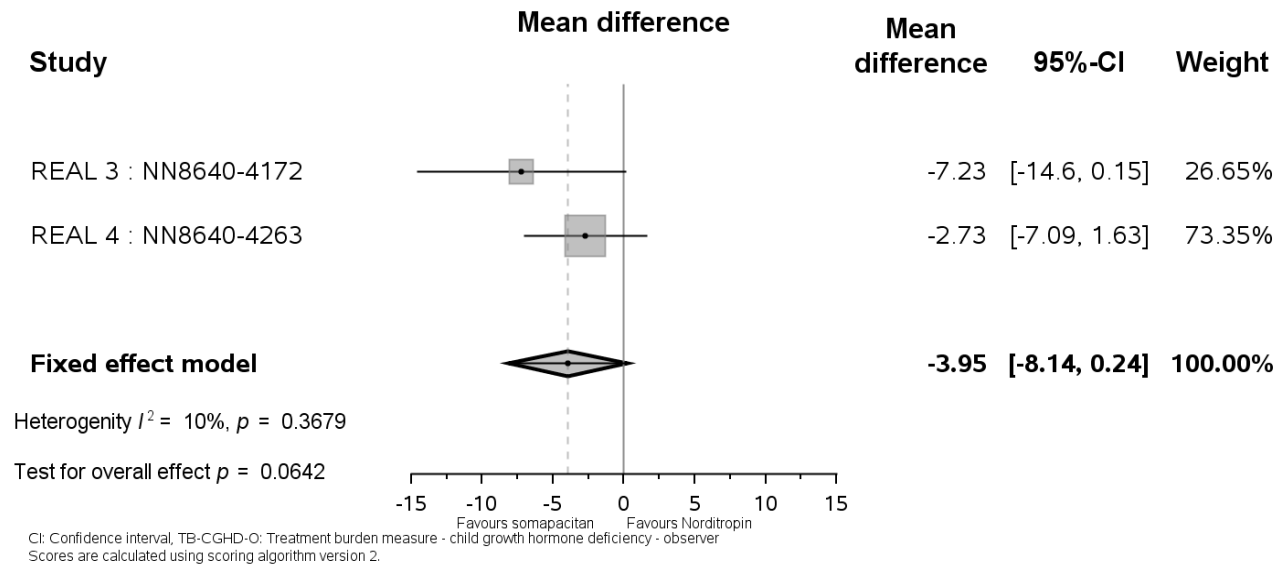
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:34 - fconforestsbgp.sas/fcontrimtotwforest52metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

97: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - total score - change from baseline to week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

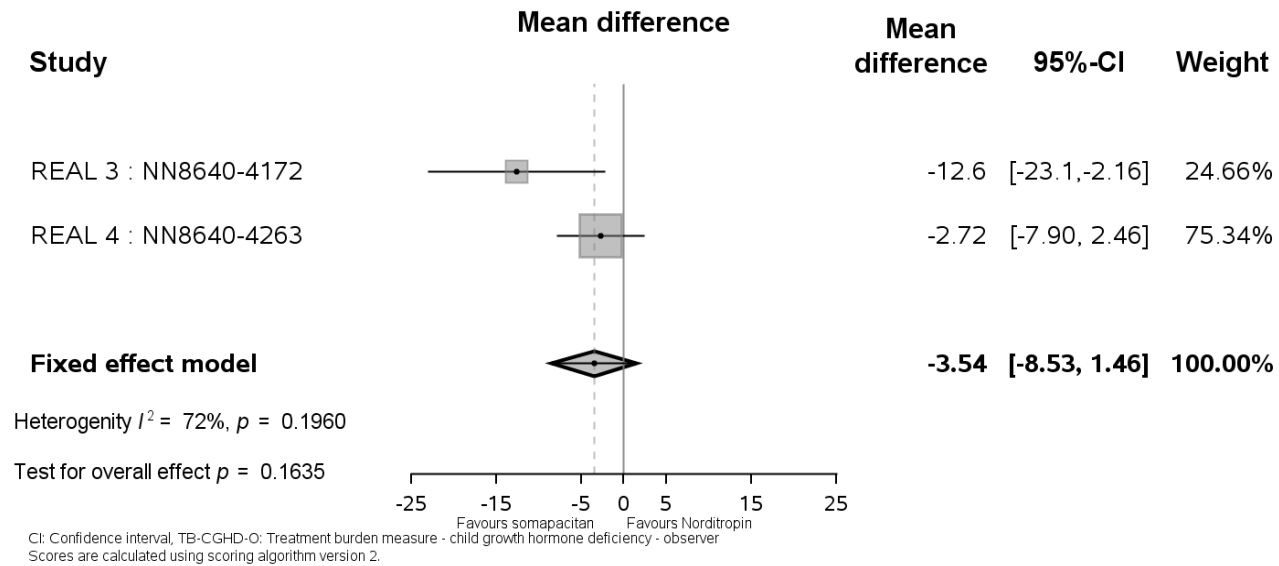


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

98: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

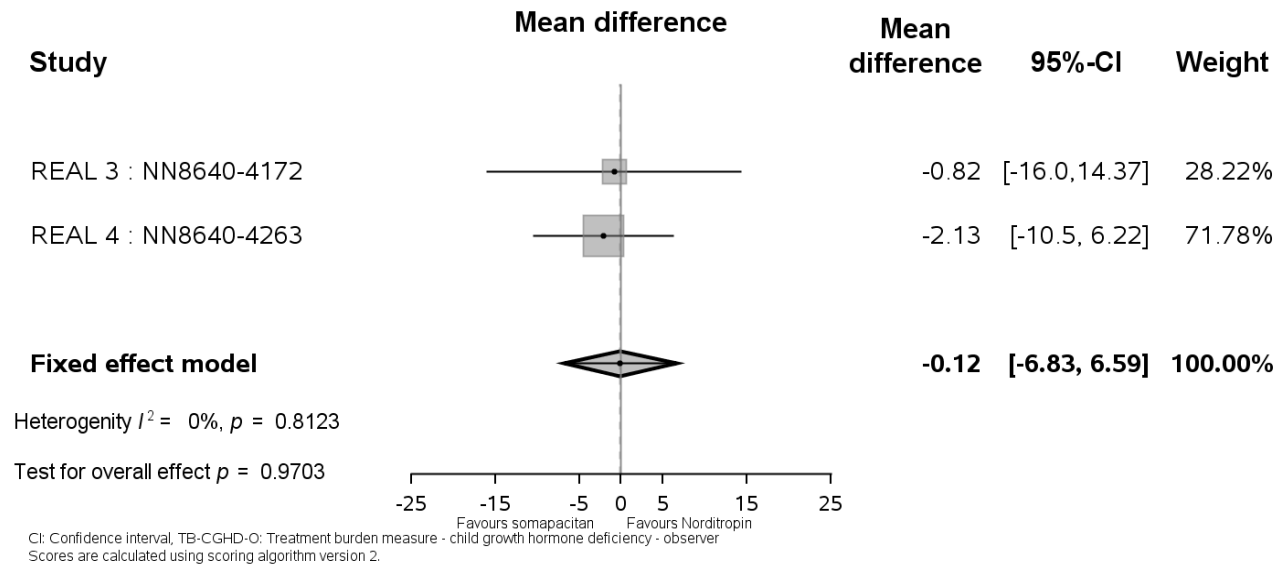
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:38 - fconforest.sas/fcontbophyswforest26meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

99: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.36 - fconforestsbgp.sas/fcontbophyswforest26metasm.png

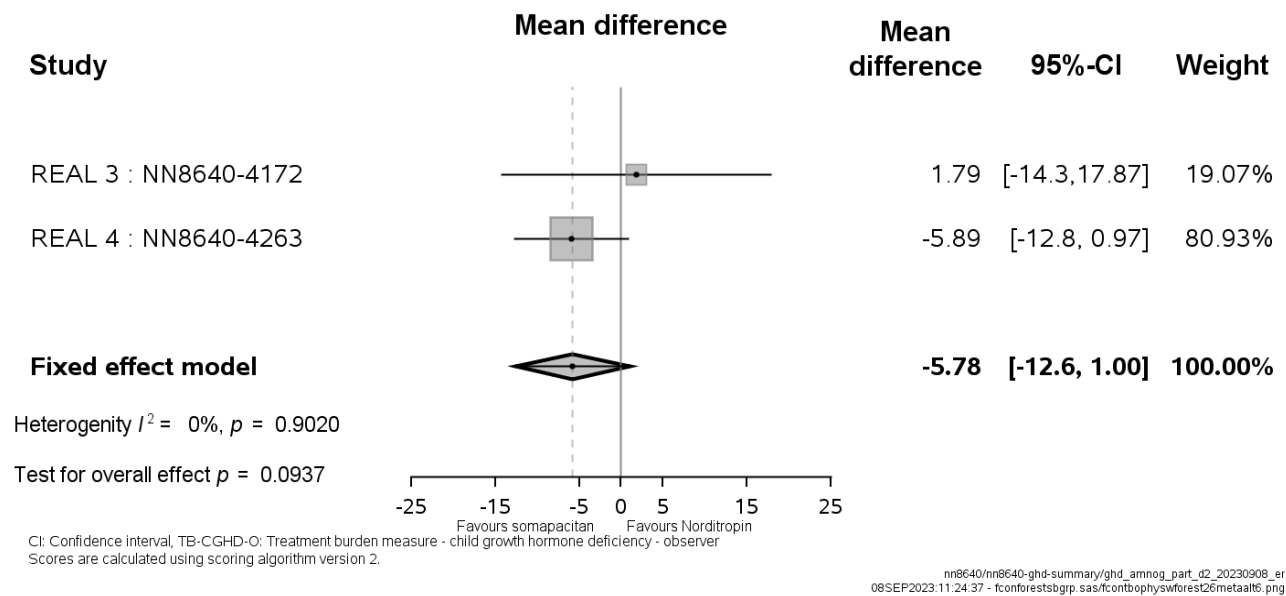
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

100: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

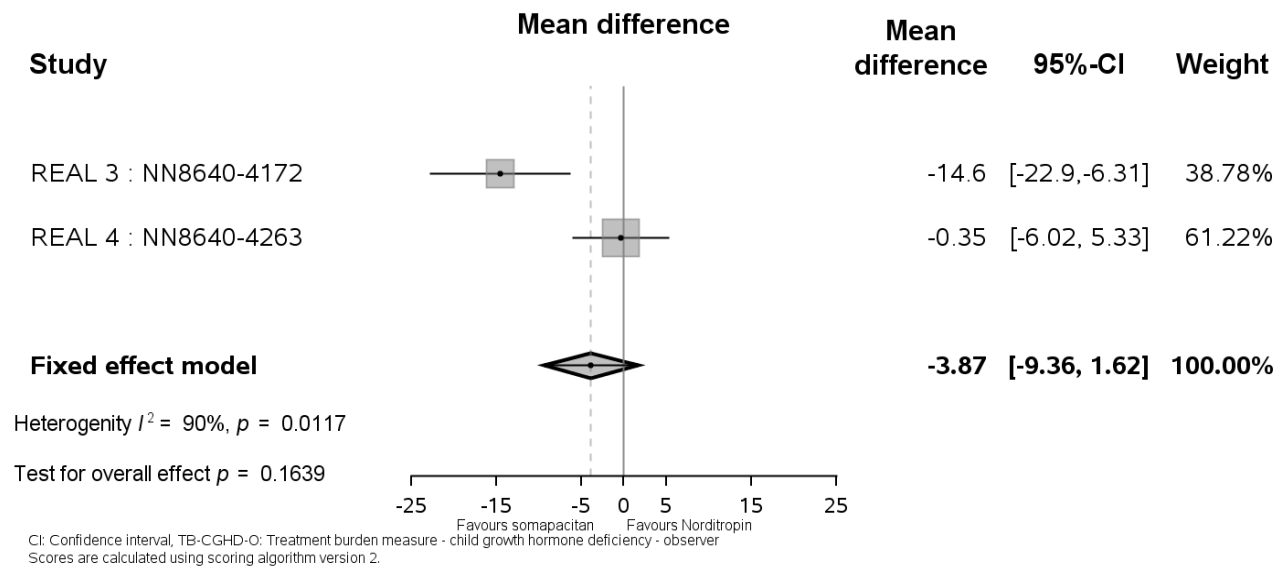
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:36 - fconforestsbgp.sas/fconbophyswforest26/metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

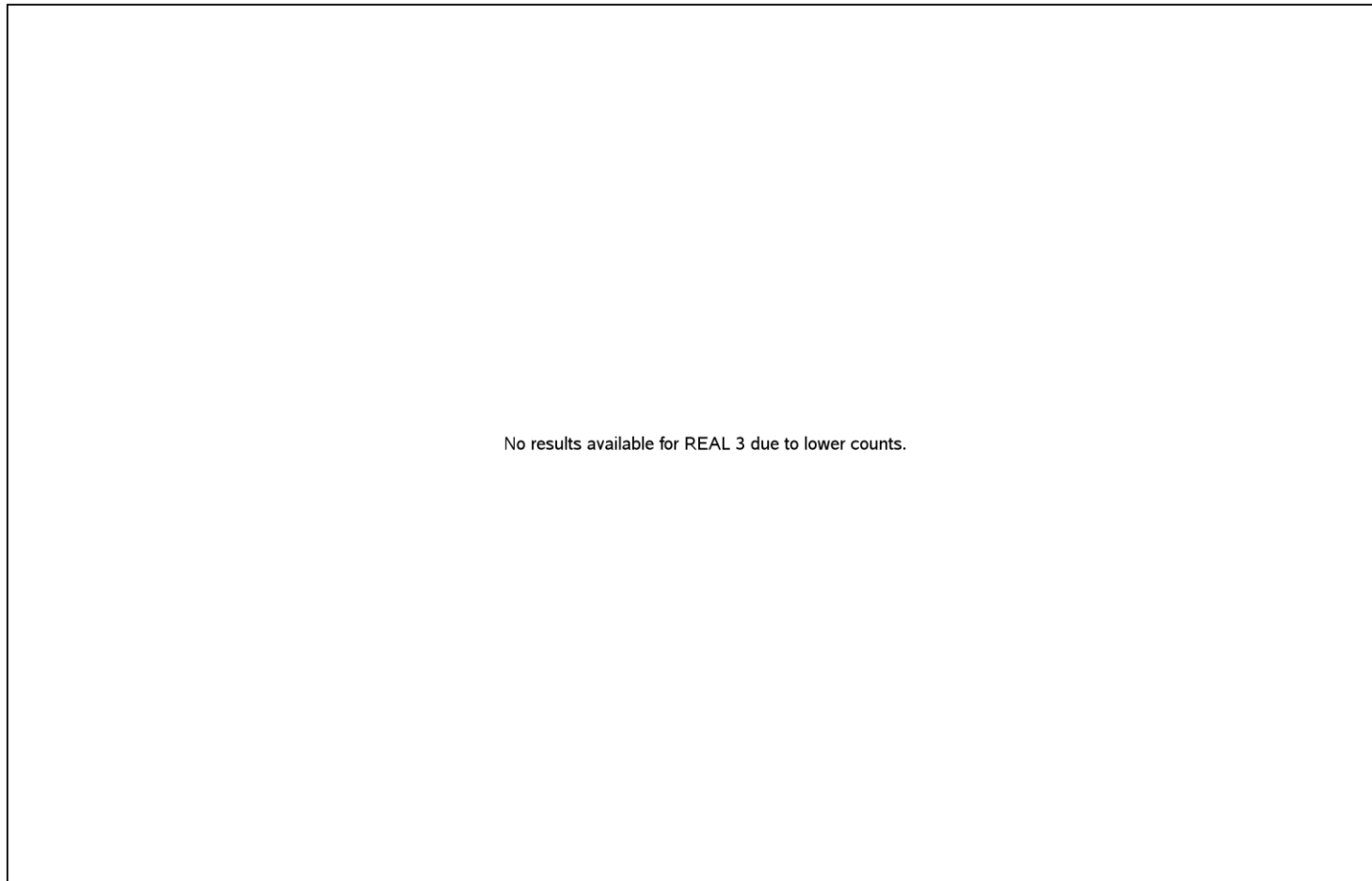
101: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

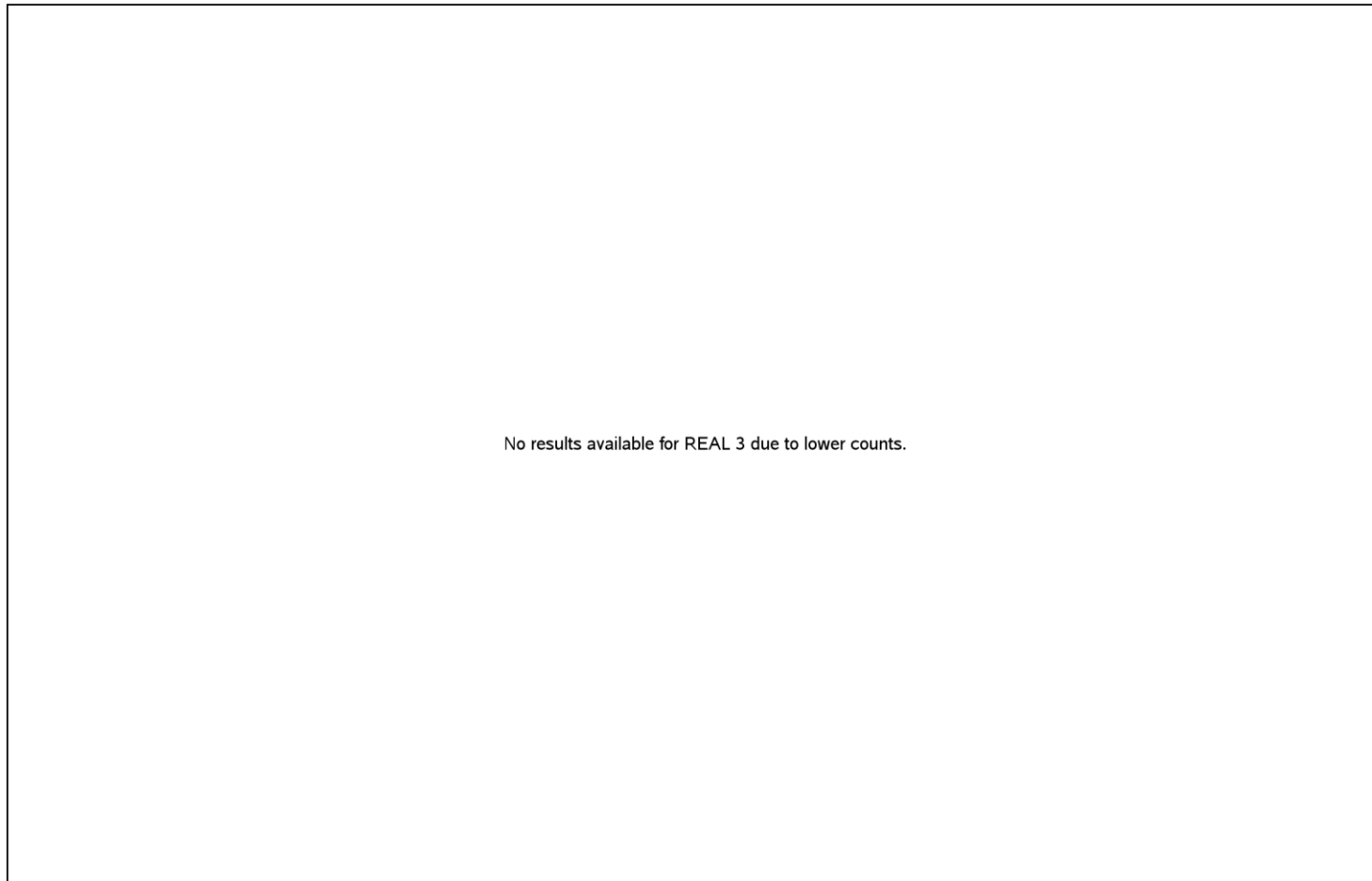
102: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023:11:24:37 - fconforestsbgp.sas/fcontbophysicswiforest26metaage0.png



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:38 - fconforestsbgp.sas/fcontbophyswforest26metare.png

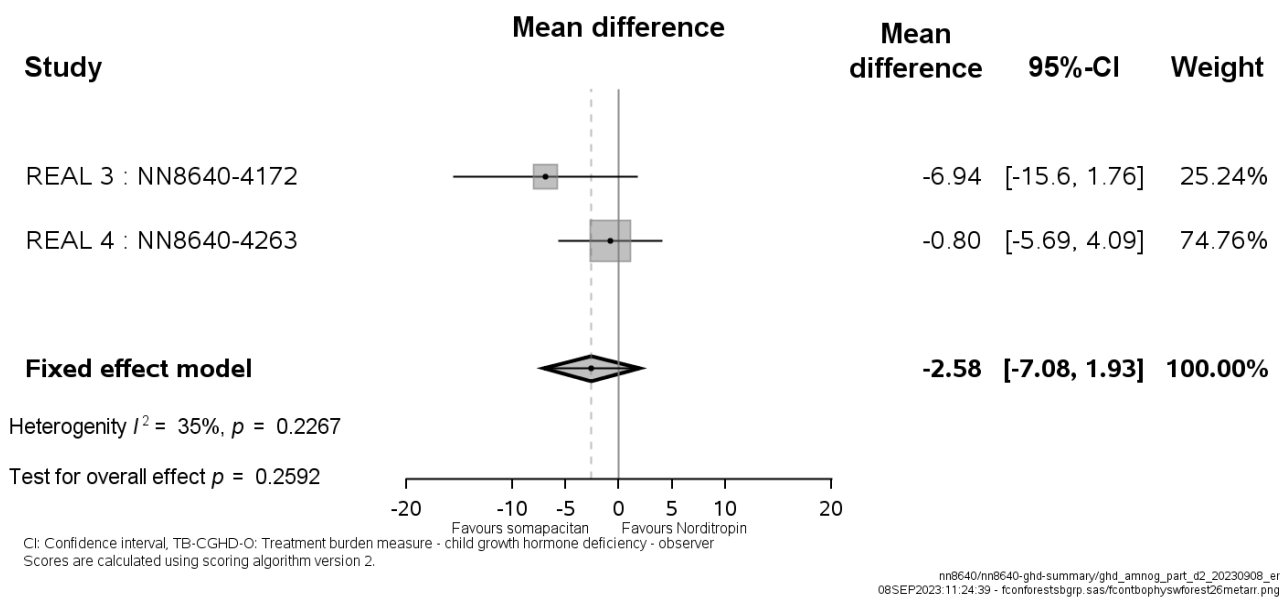
104: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:38 - fconforestsbgp.sas/fcontbophysicsforest26metarj.png

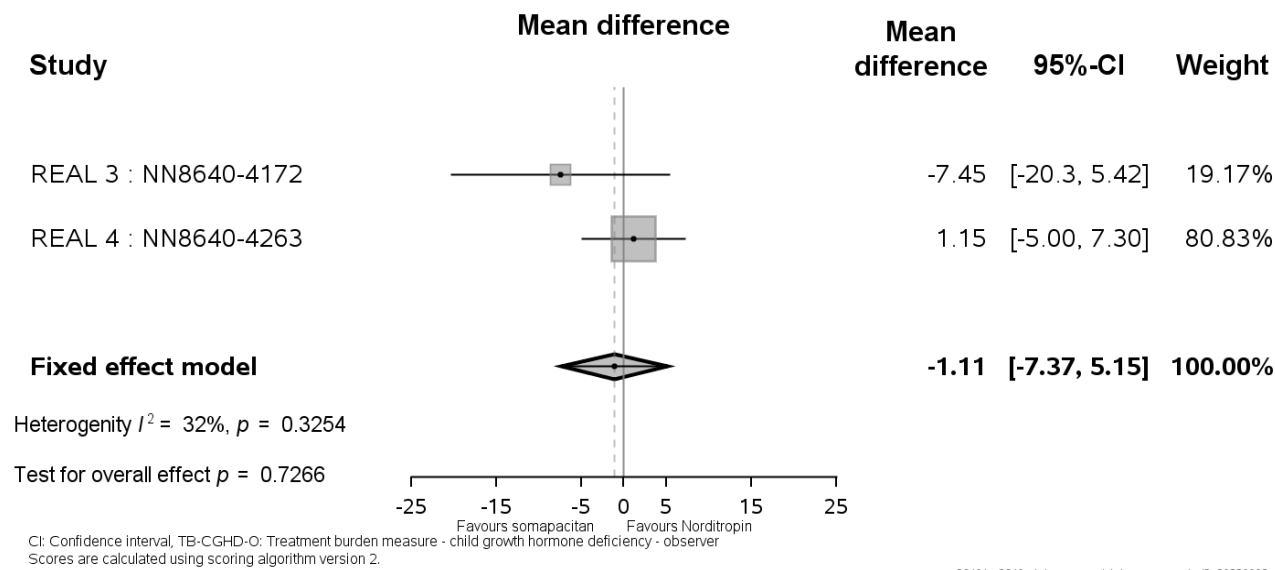
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

105: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - statistical analysis - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

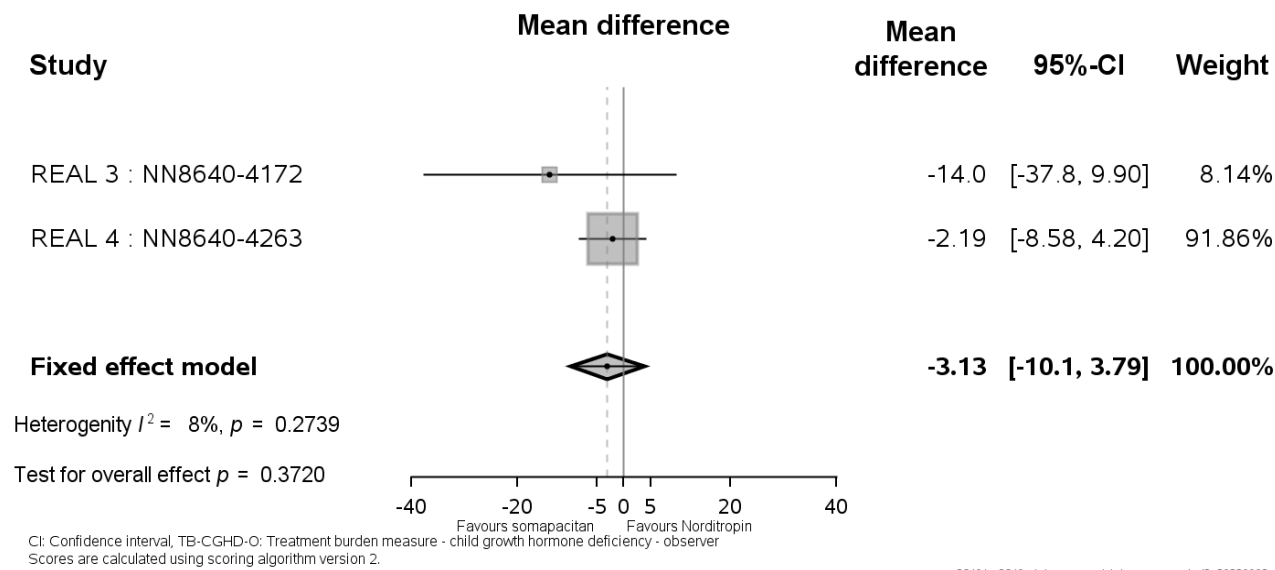
106: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23:38 - fconforest.sas/fconfbioemoforest26meta.png

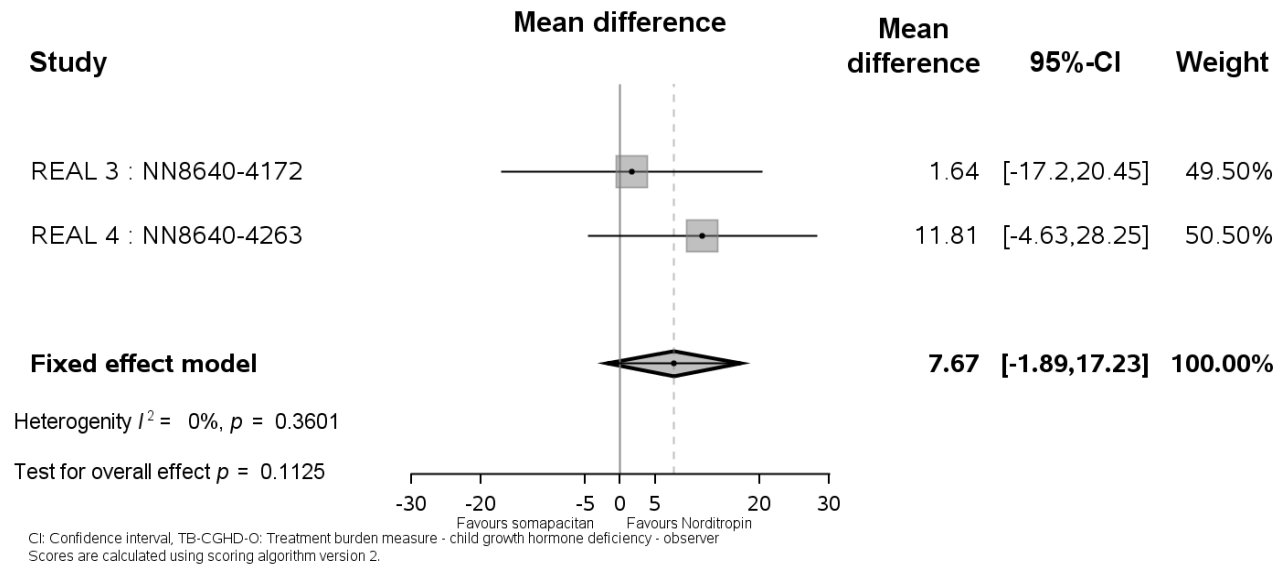
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

107: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



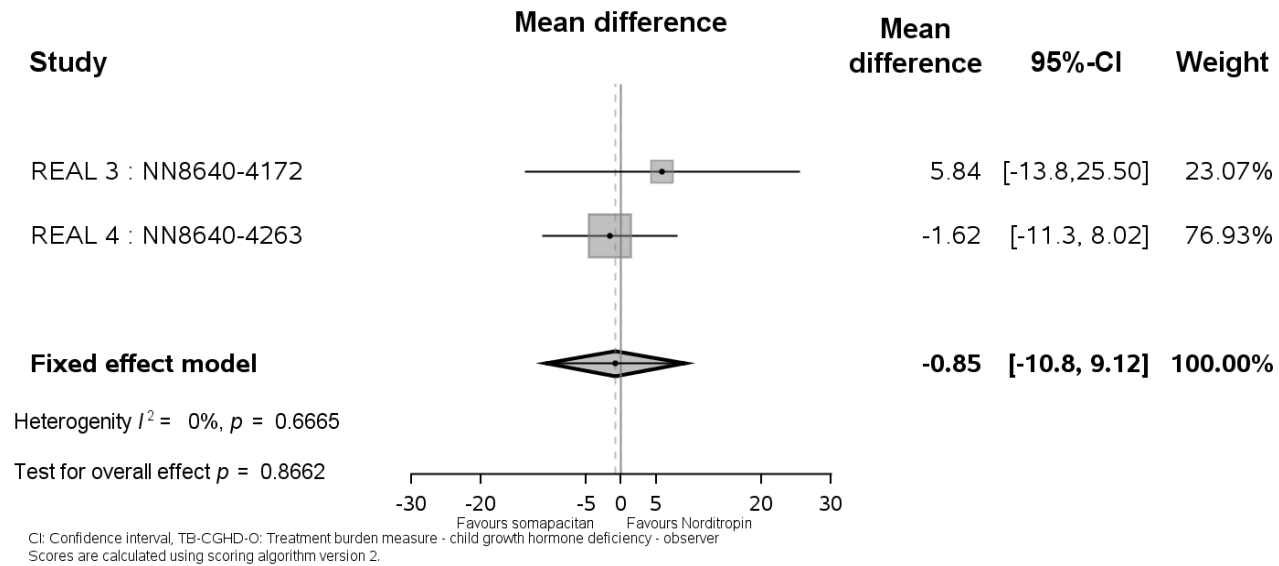
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:40 - fconforestsbgp.sas/fcontboemoforest26metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

108: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

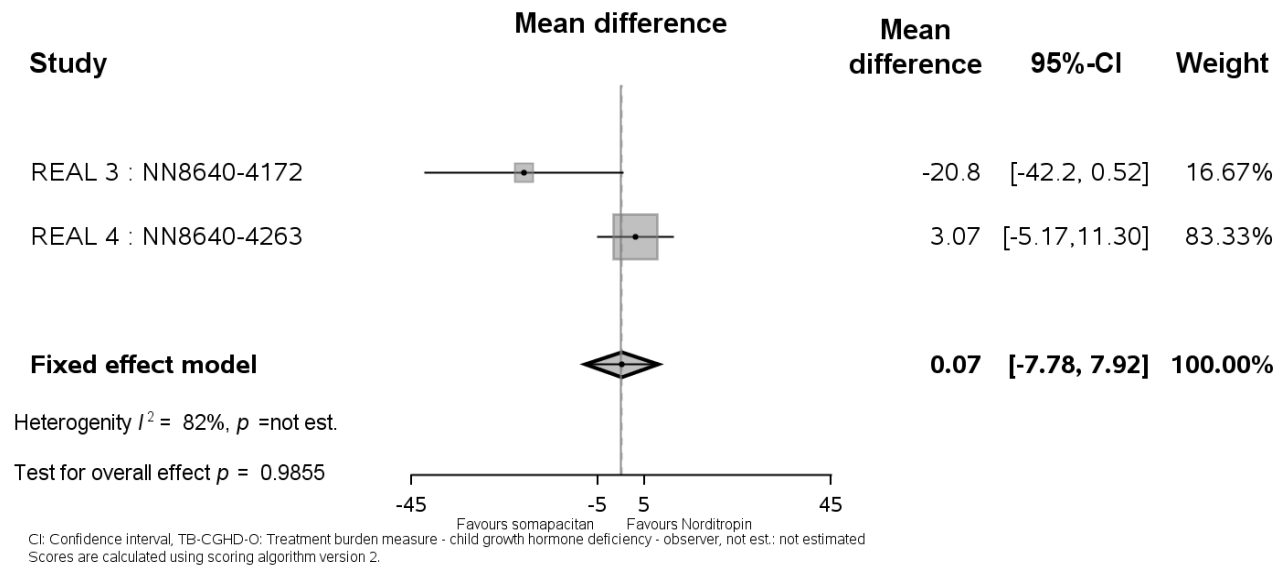
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.40 - fconforestsbgp.sas/fconfbomoforest26metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

109: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

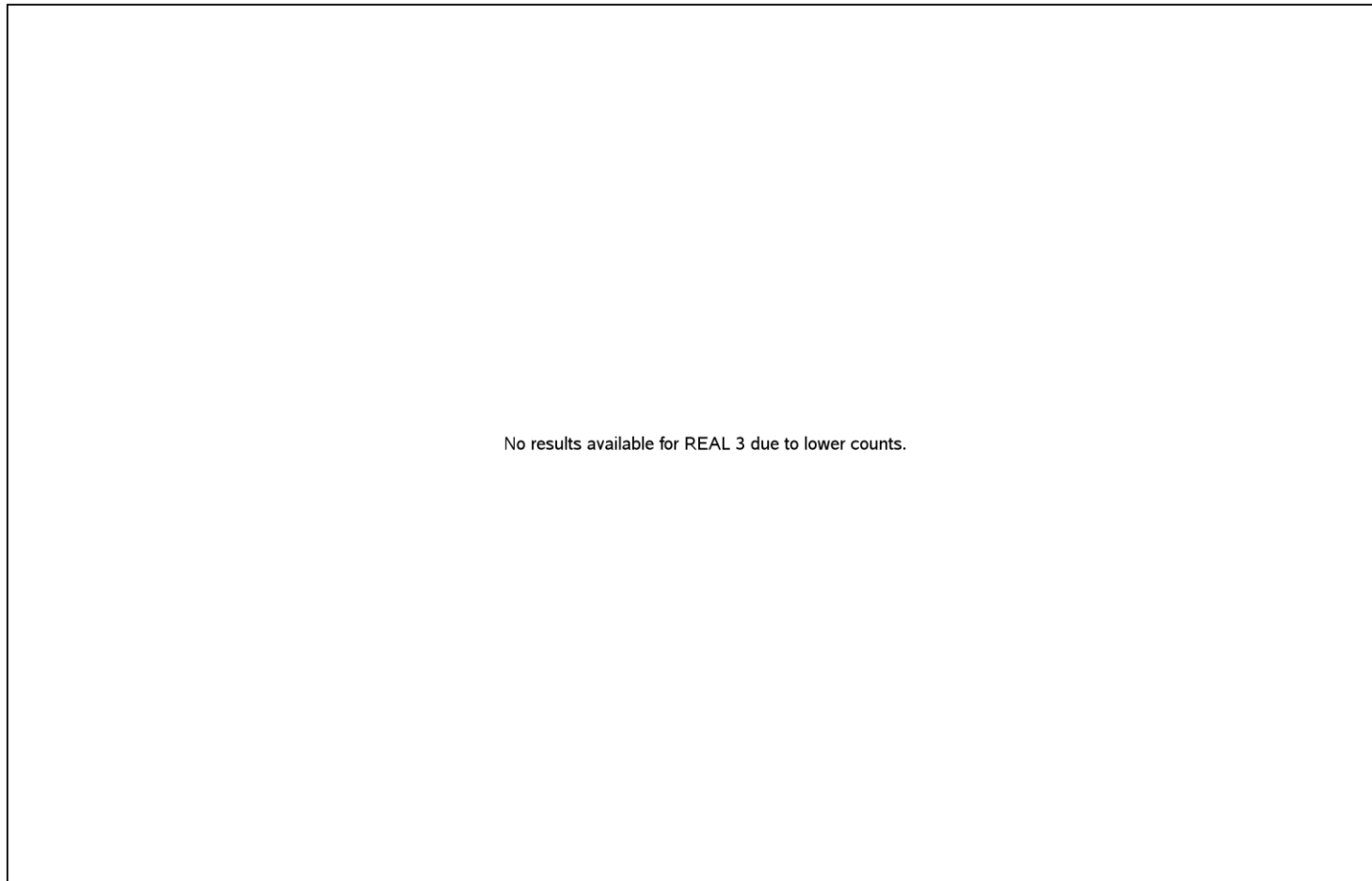
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:41 - fconforestsbgp.sas/fconboemoforest26metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

110: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set

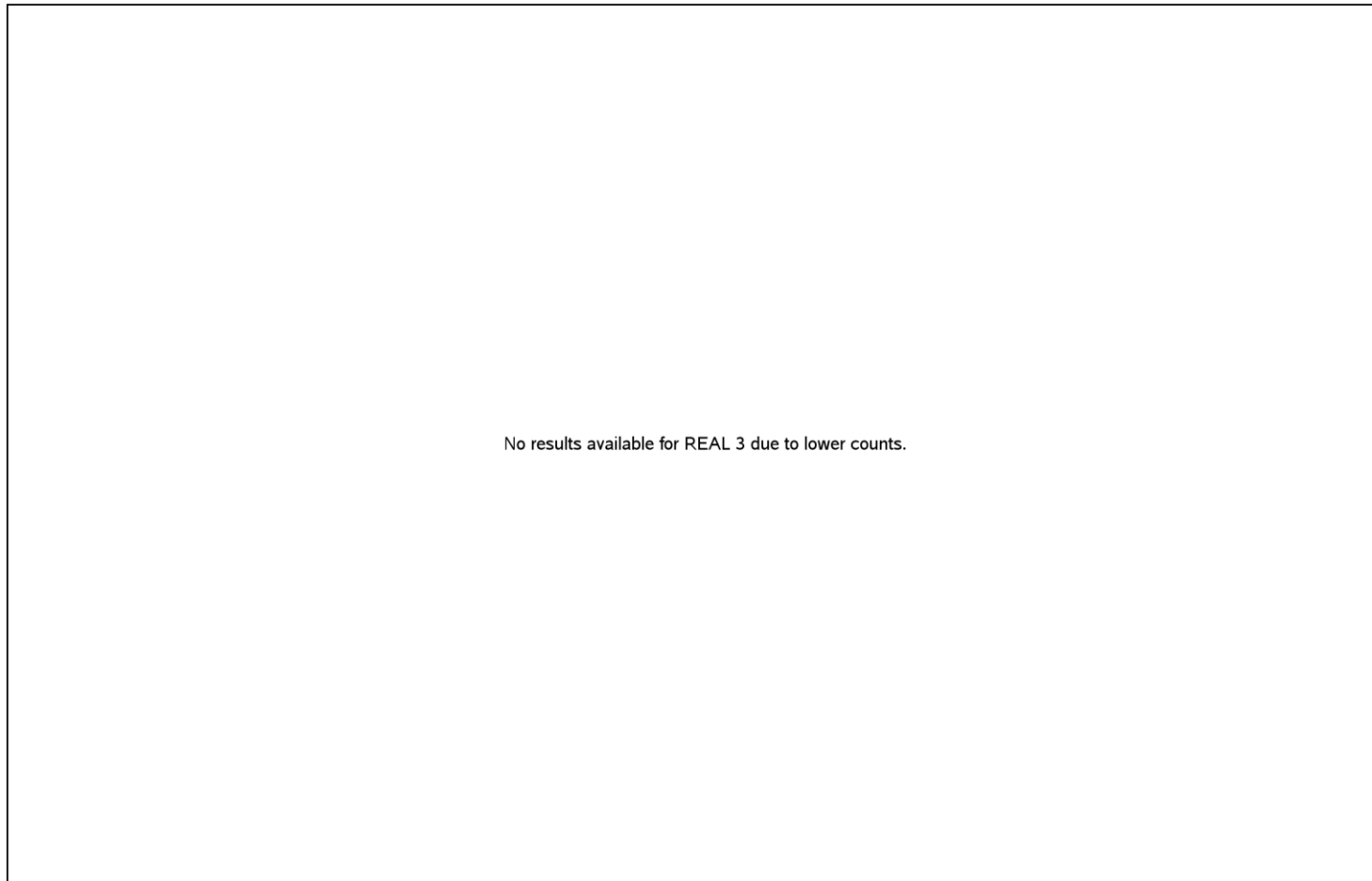
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11.24.41 - fconforestsbgp.sas/fconitboemotorest26metaage6.png

111: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



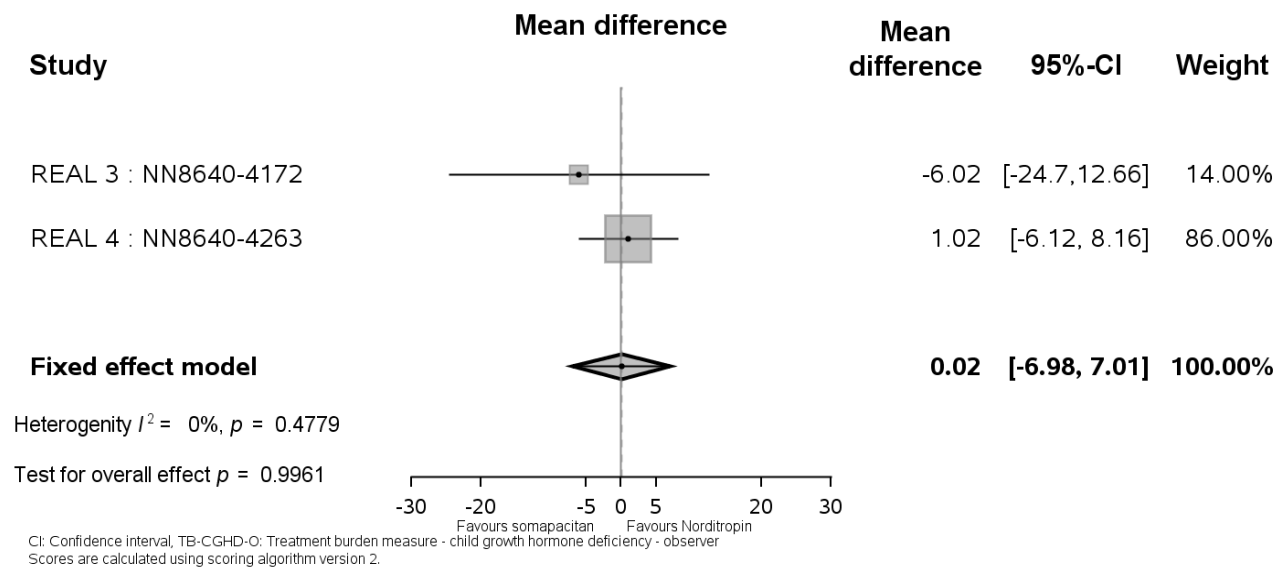
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:42 - fconforestsbgp.sas/fcontboemoforest26metare.png

112: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



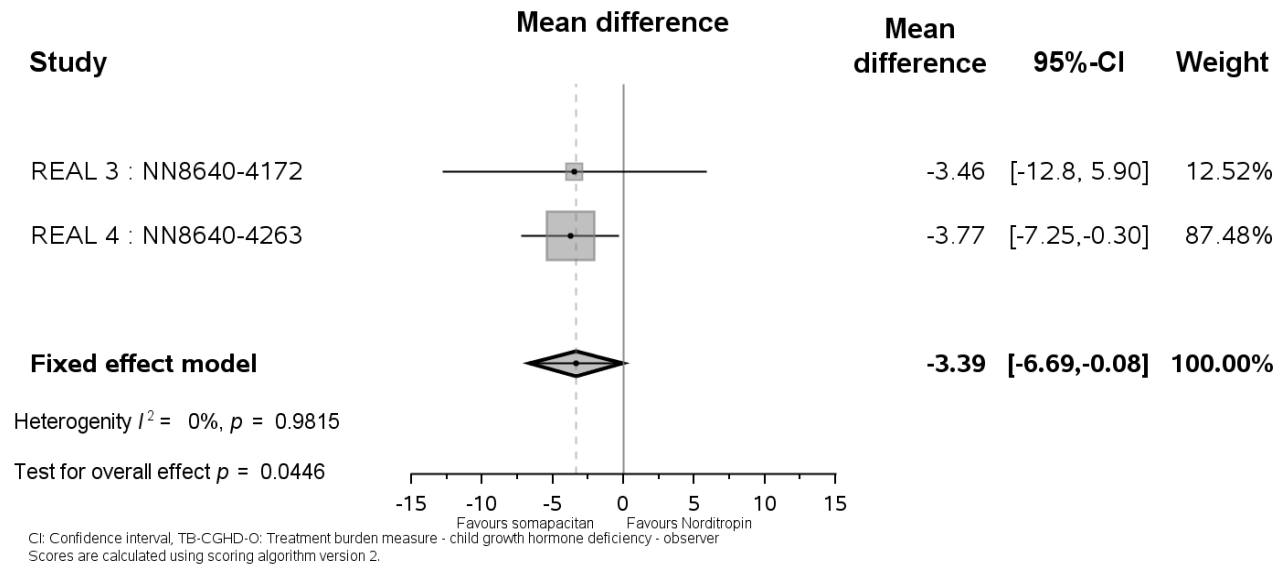
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:42 - fconforestsbgp.sas/fcontboemoforest26metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

113: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score- week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

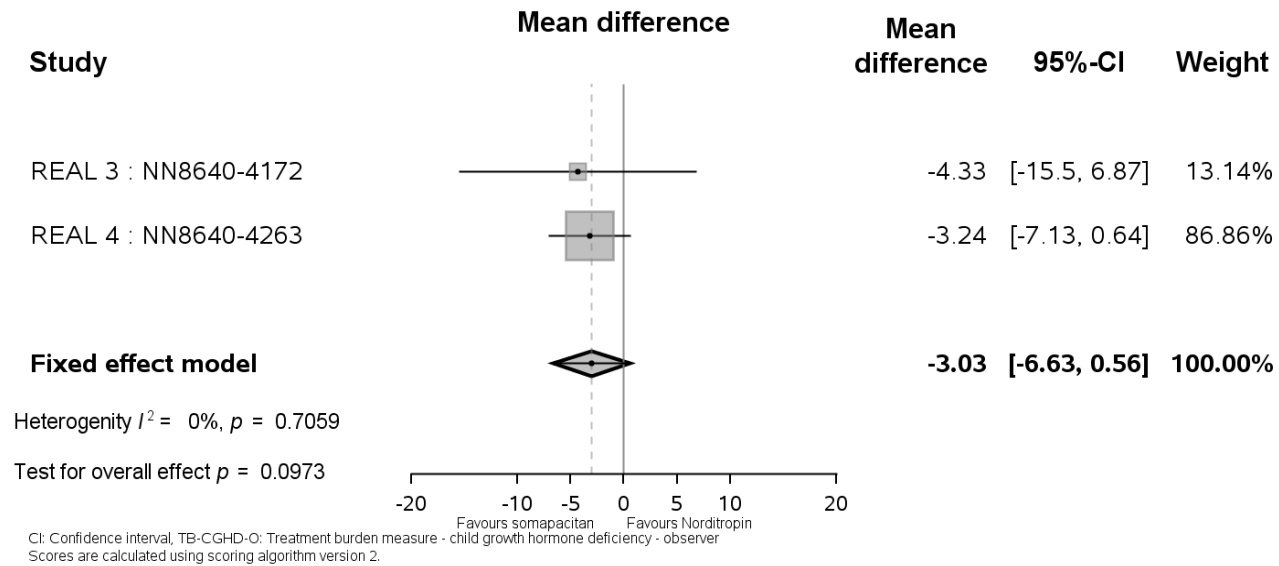
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:43 - fconforestsbgp.sas/fconboemoforest26/metarr.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

114: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

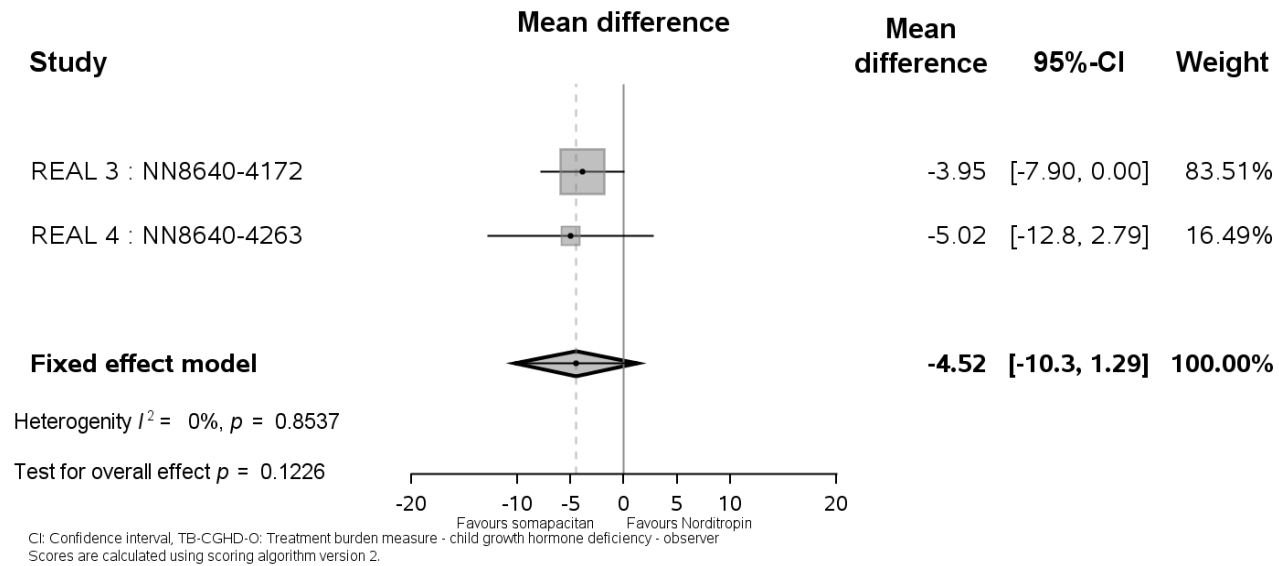
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:23:39 - fconforest.sas/fcointwiforest26meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

115: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

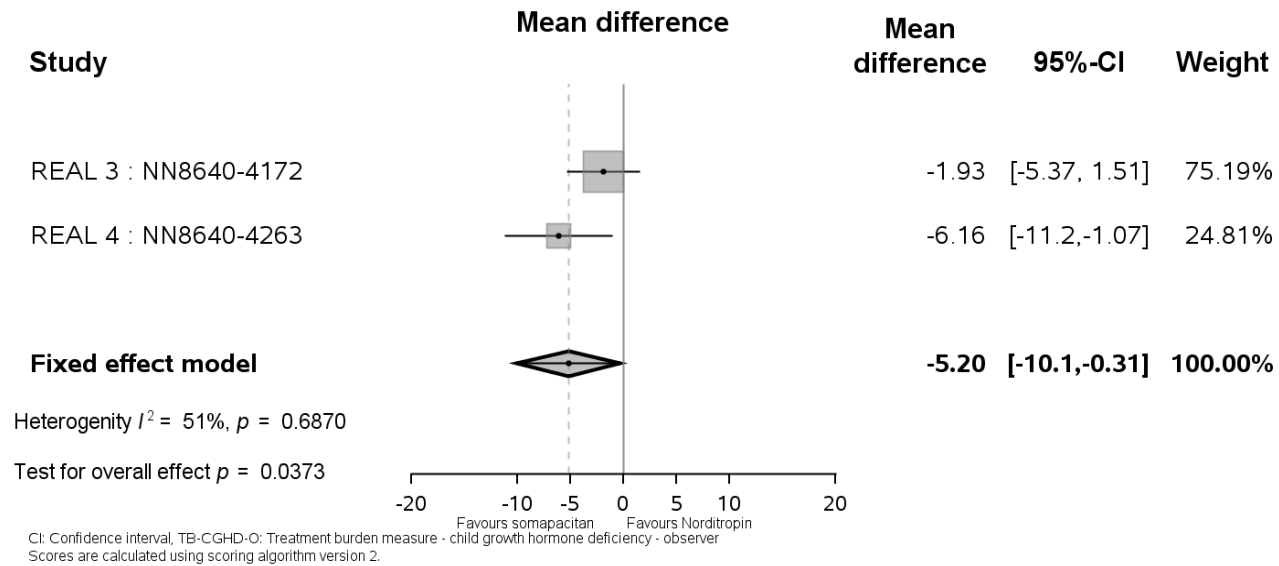
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:44 - fconforestsbgp.sas/fconfbolwforest26metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

116: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

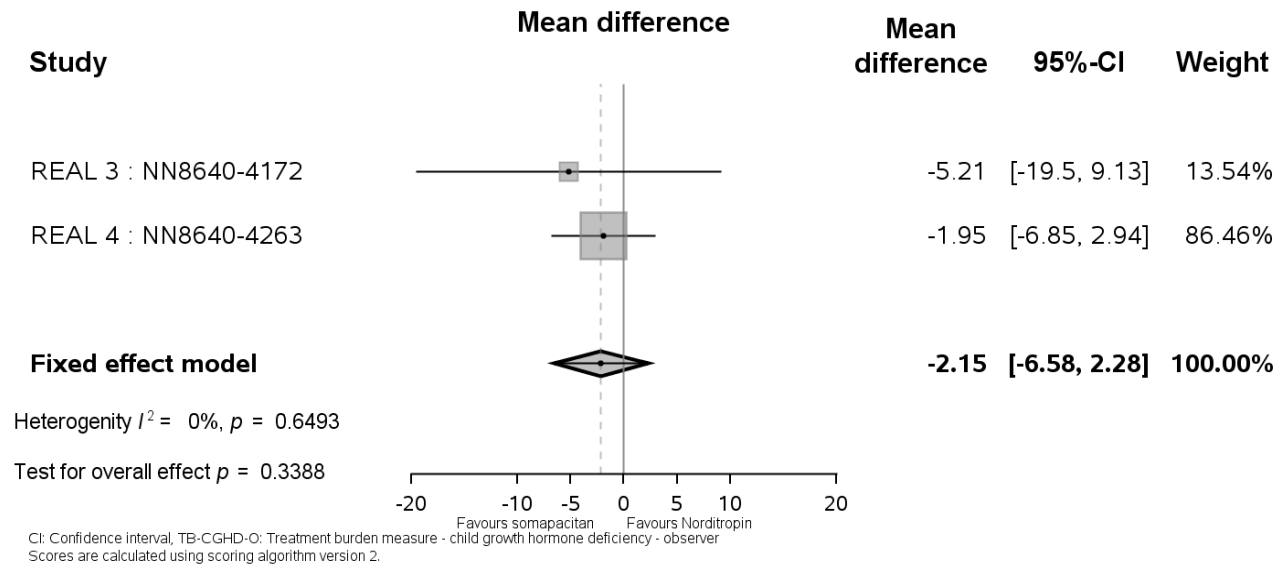
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:44 - fconfrestsbgp.sas/fconfbintwforest26/metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

117: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

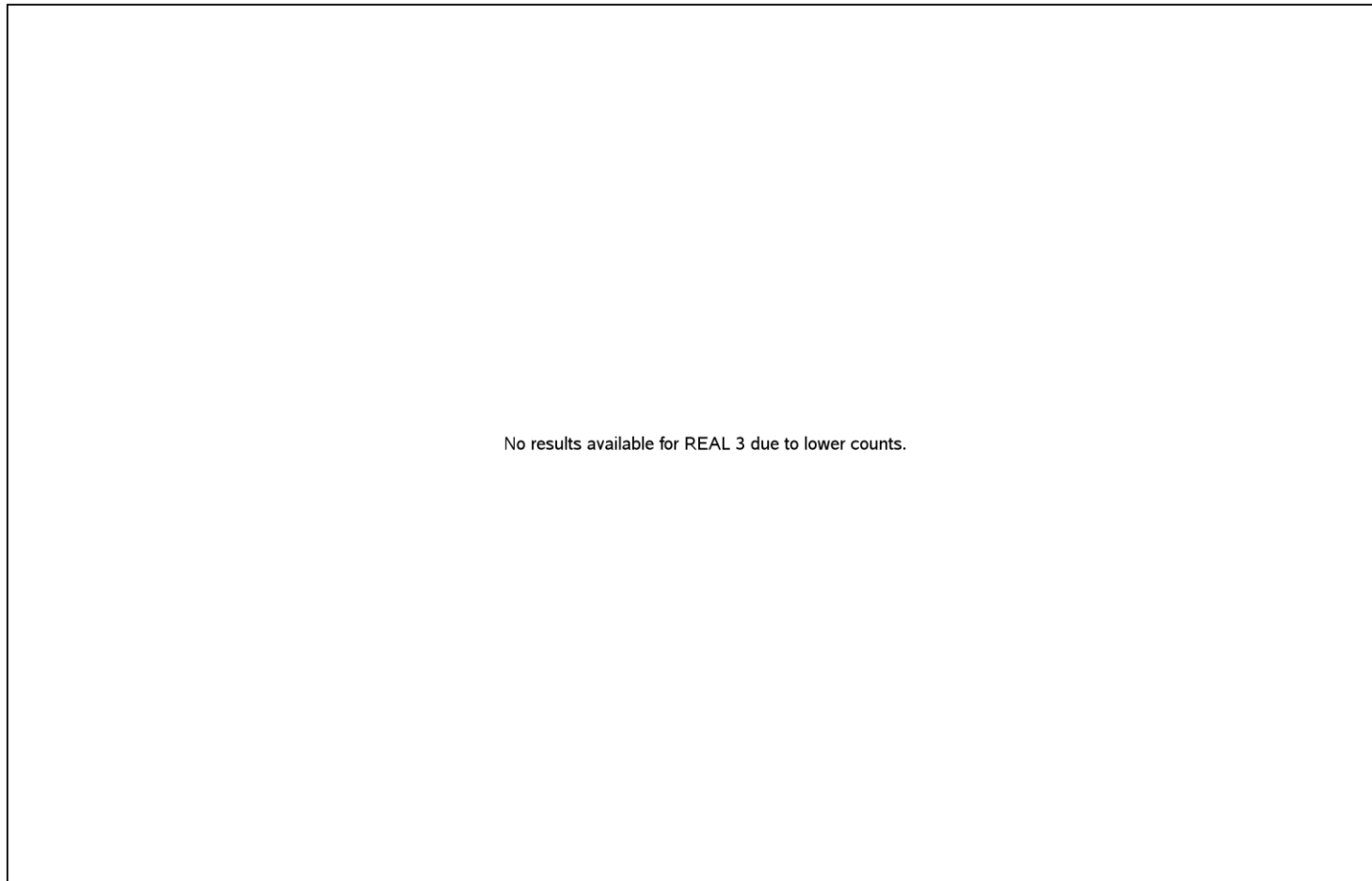
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:24:45 - fconforestsbgp.sas/fconbpointwforest26metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

118: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

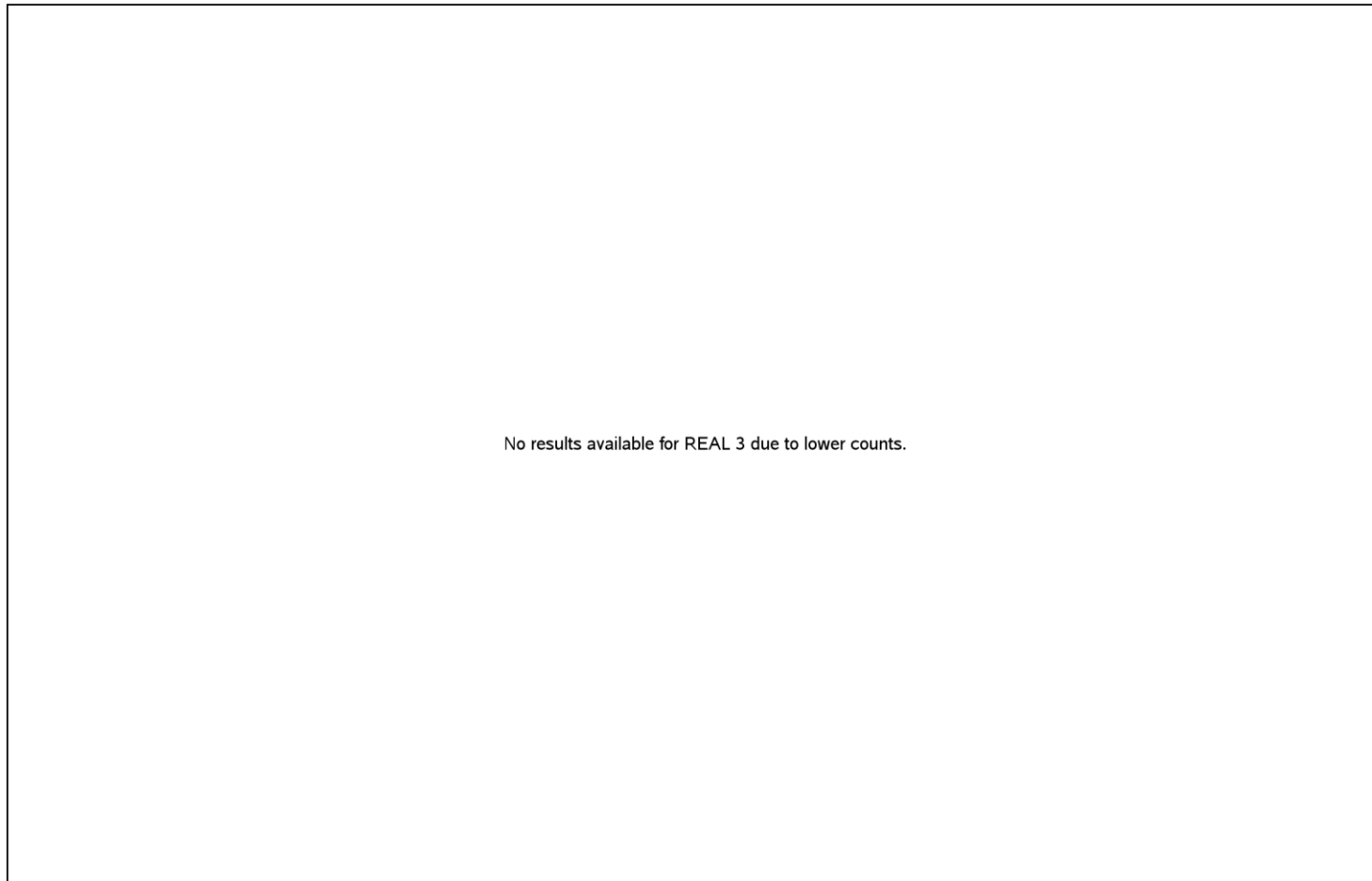
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:24:45 - fconforestsbgp.sas/fcontbointwforest26metaage6.png

119: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:46 - fconforestsbgp.sas/fcontbointwforest26metare.png

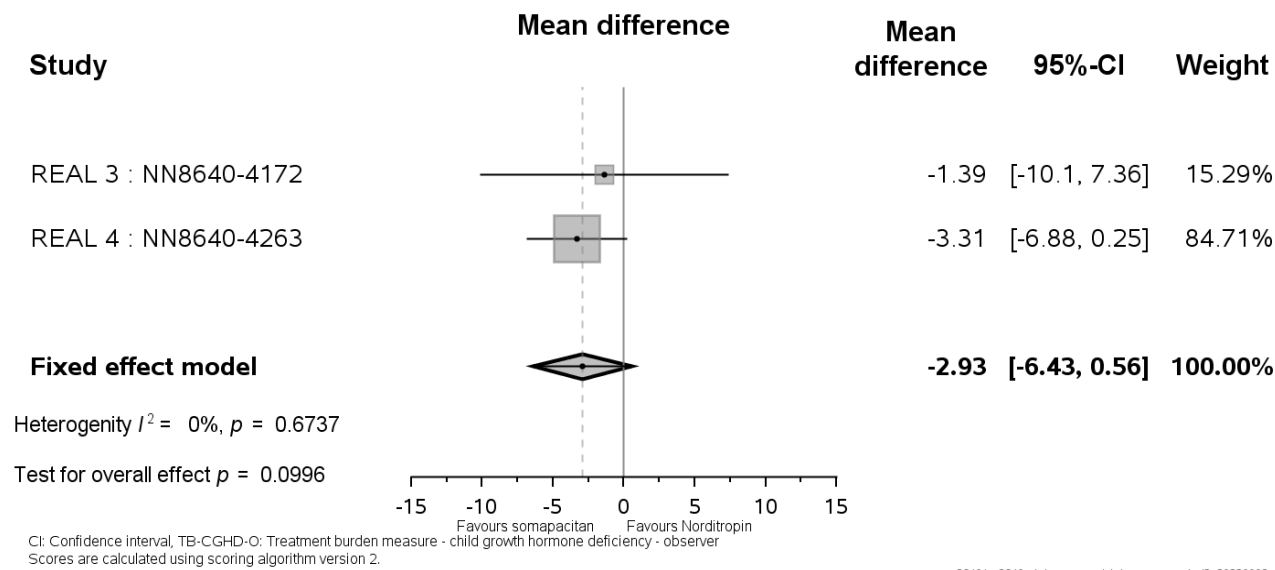
120: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:46 - fconforestsbgp.sas/fcontbointwforest26metarj.png

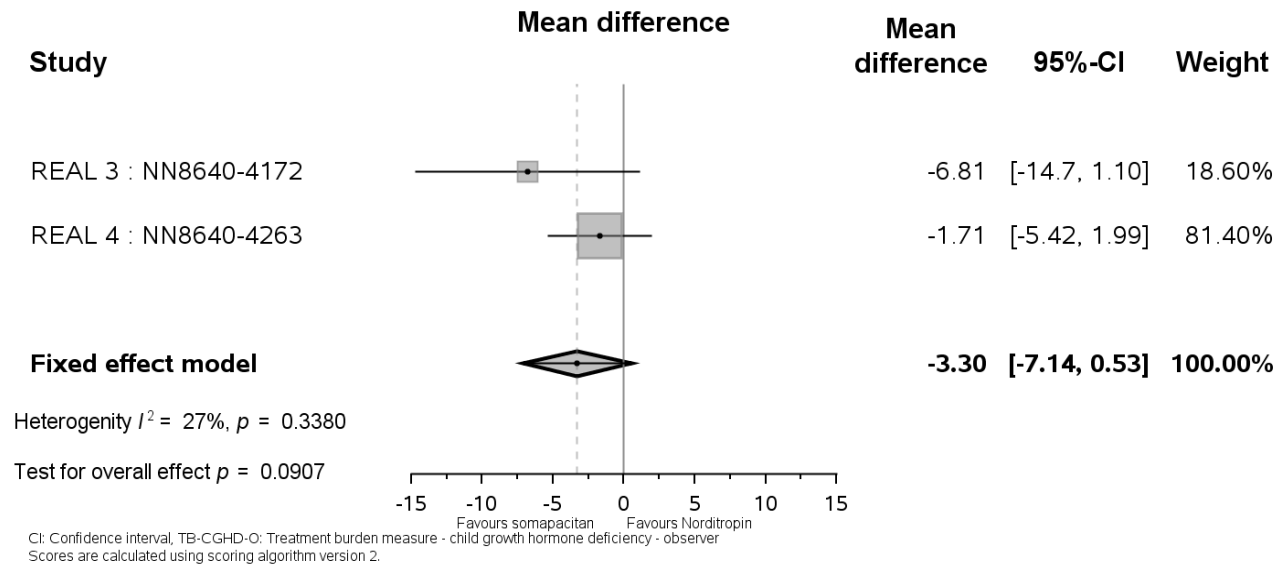
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

121: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:47 - fconforestsbgp.sas7cointwforest26metarr.png

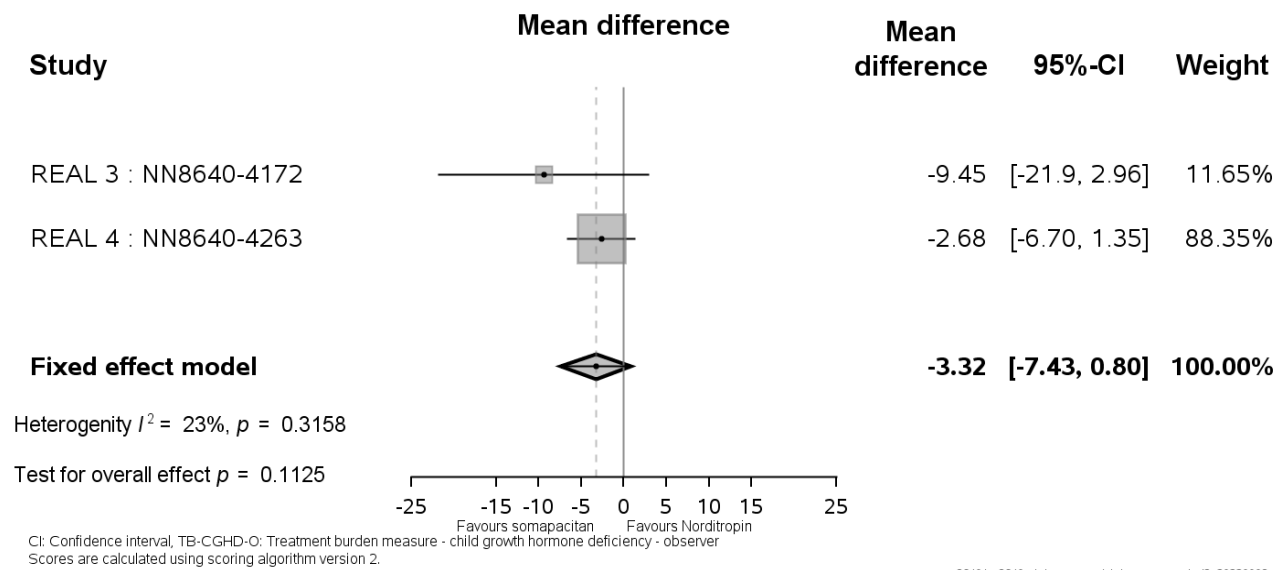
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

122: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:23:40 - fconforest.sas7cfontototswforest26meta.png

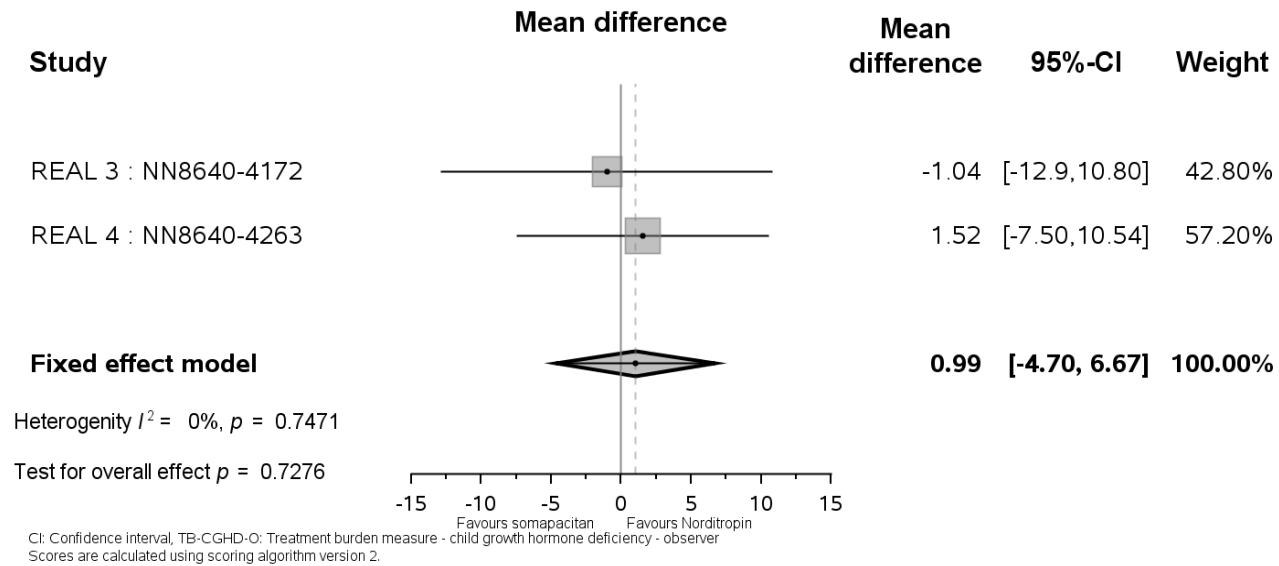
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

123: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:48 - fconforestsbgp.sas/fconbototswforest26metasm.png

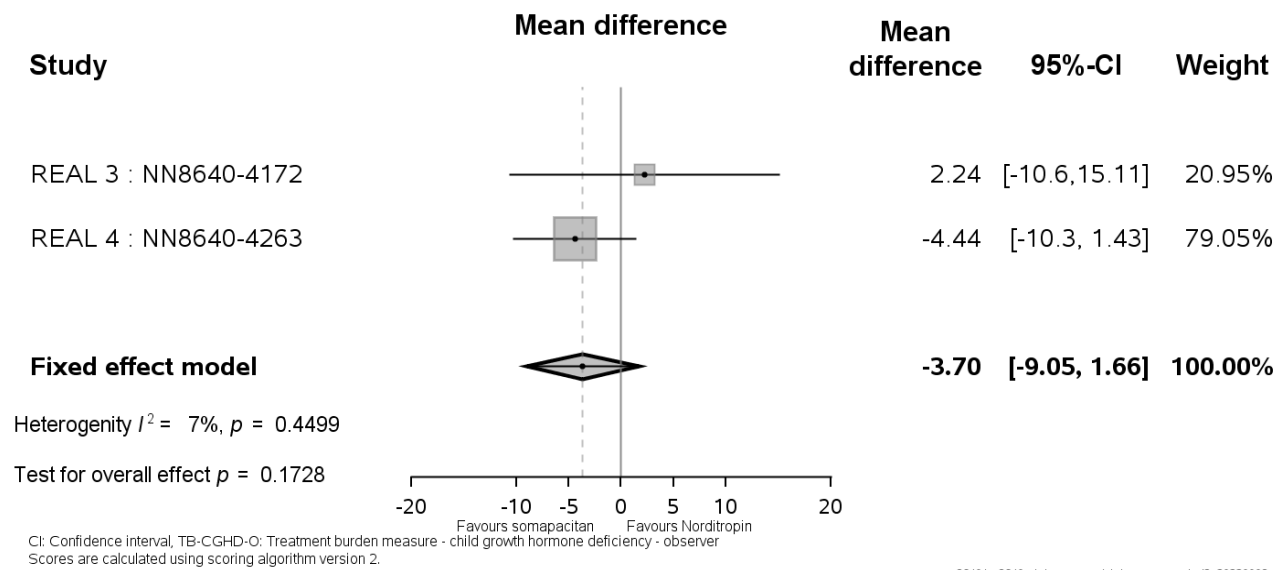
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

124: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:48 - fconforestsbgp.sas/fconbototswforest26/metastf.png

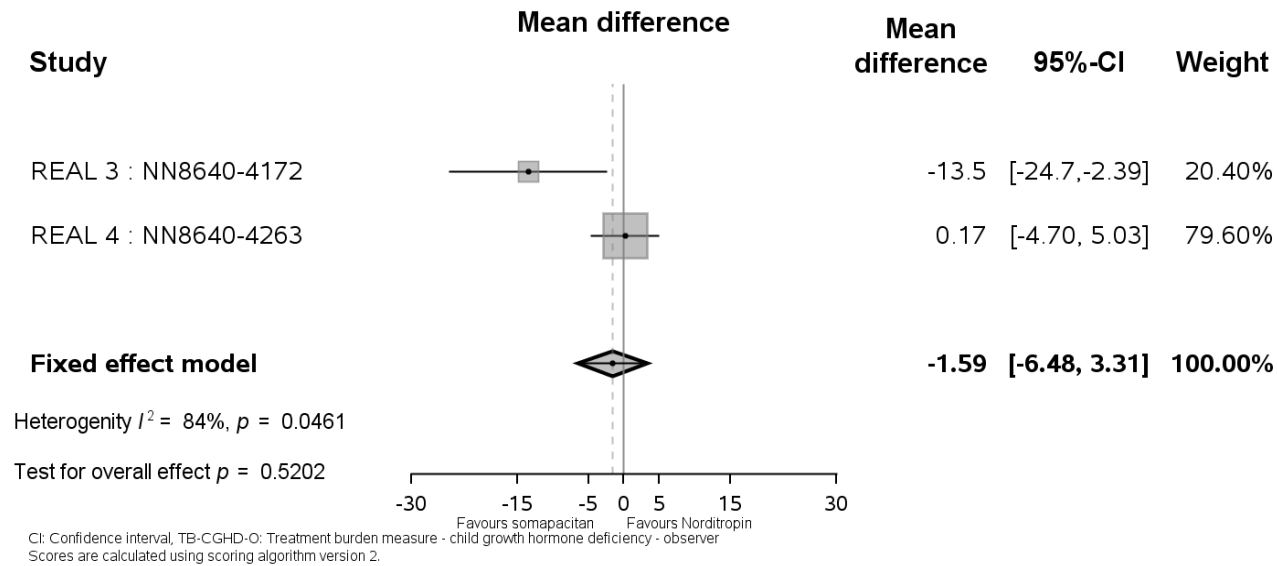
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

125: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set



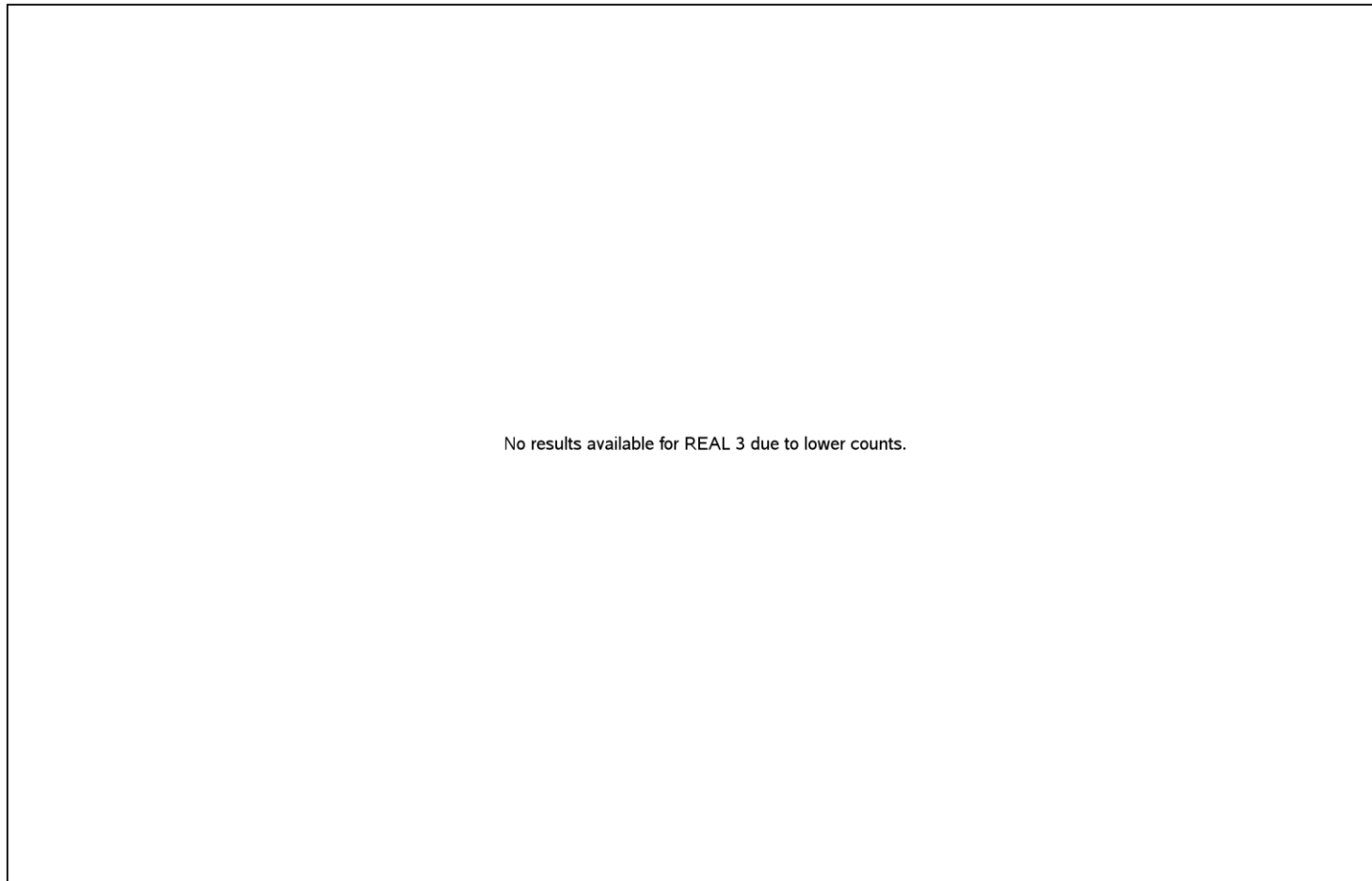
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11.24.49 - fconforestsbyr.sas/fconitototswforest26metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

126: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Age group : ≥ 6 years - forest plot - full analysis set

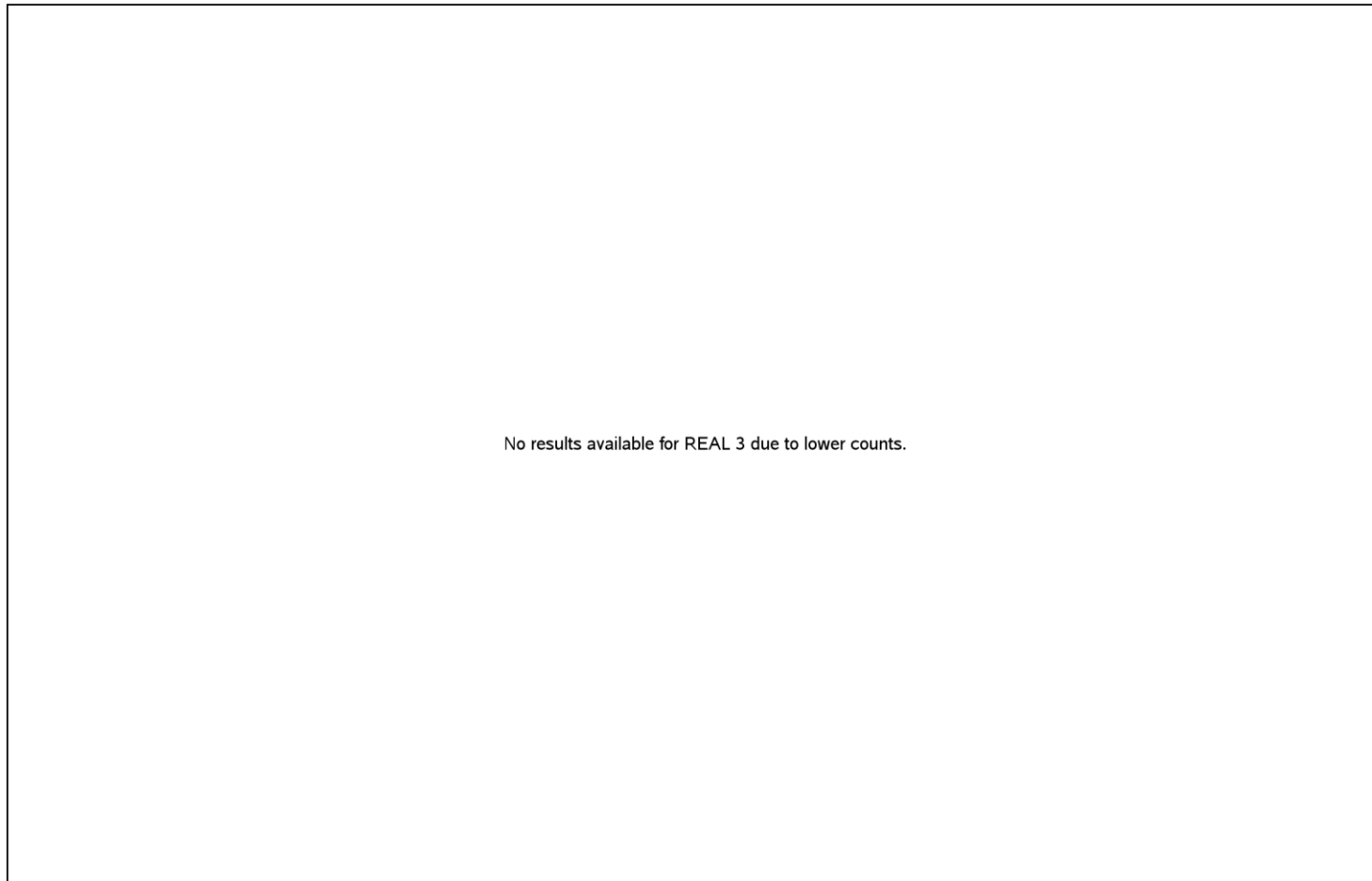
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:49 - fconforestsbgp.sas/fconfbotswforest26metaage6.png

127: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



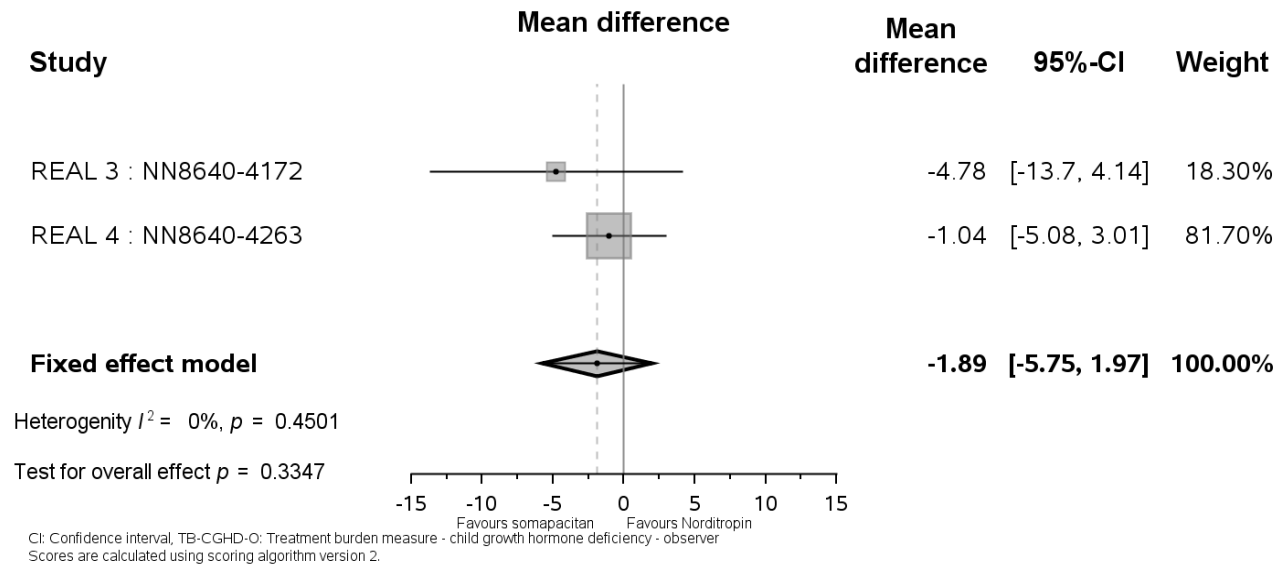
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:50 - fconforestsbgp.sas/fcontbototswforest26metare.png

128: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



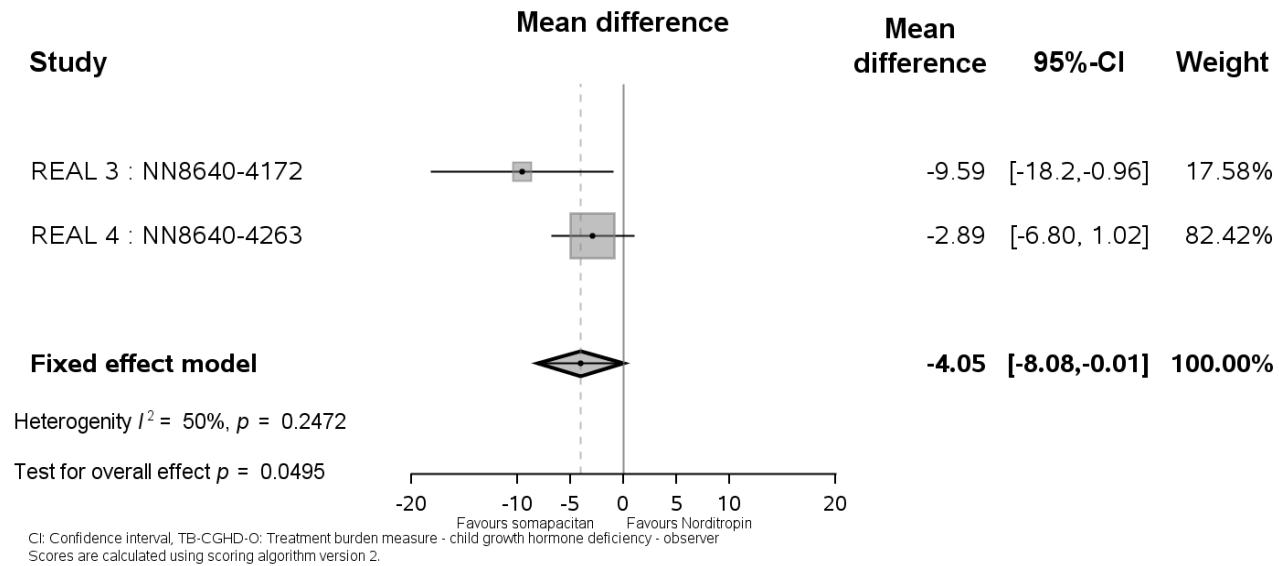
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:50 - fconforestsbgp.sas/fcontbototswforest26metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

129: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 26 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24:51 - fconforestsbgp.sas/fconfbotswforest26/metarr.png

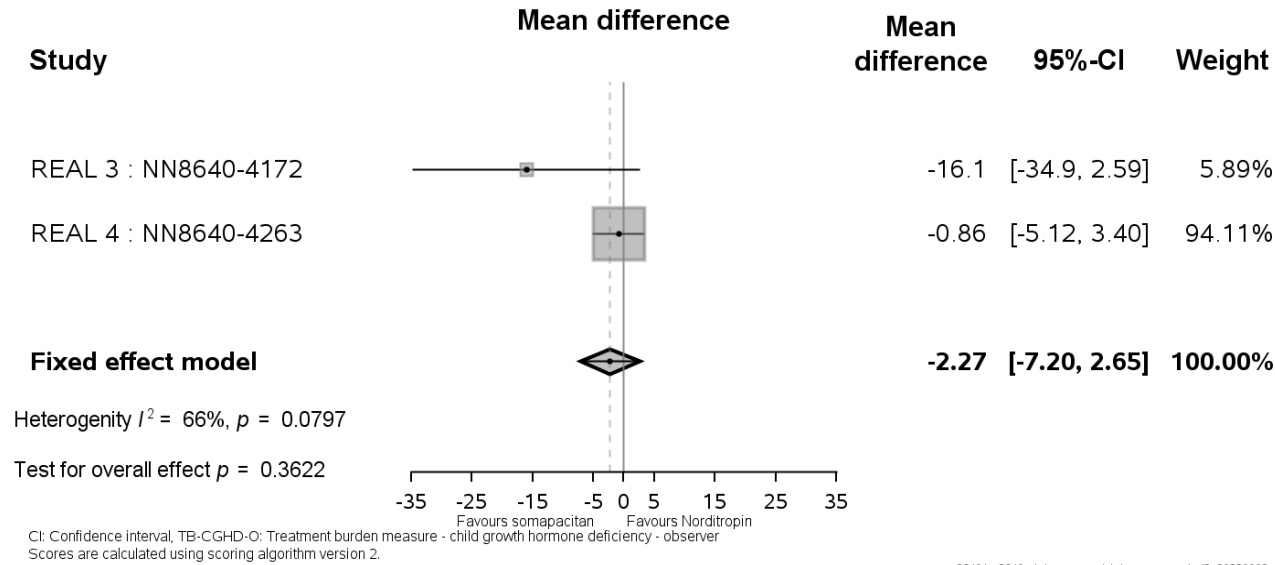
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

130: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:23:40 - fconforest.sas/fcontbophyswforest52meta.png

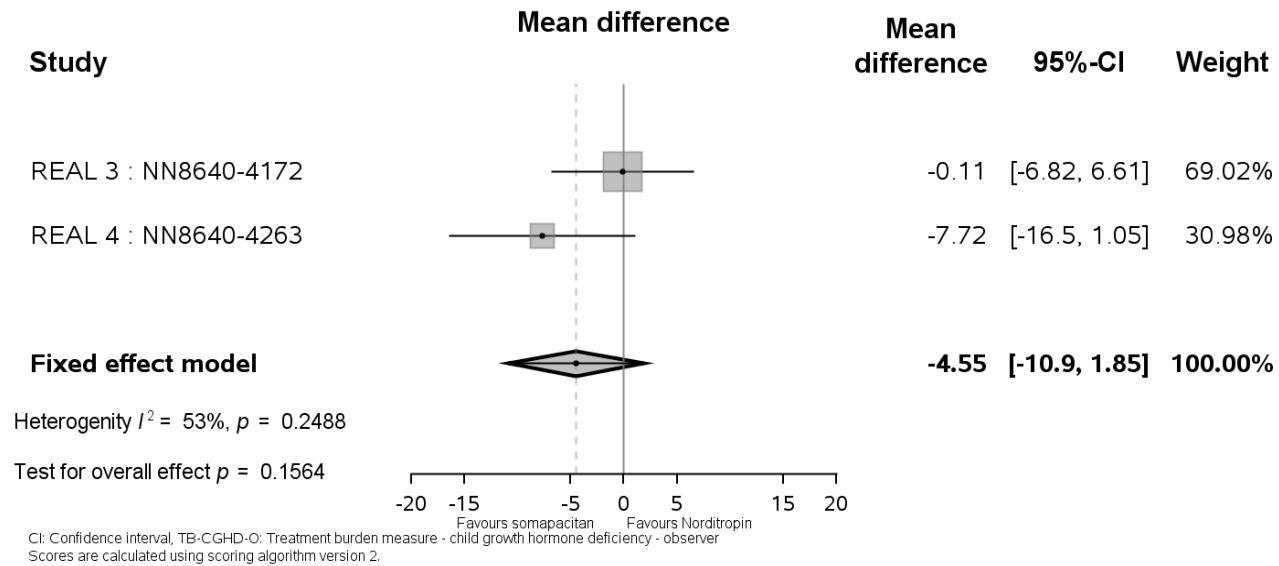
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

131: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



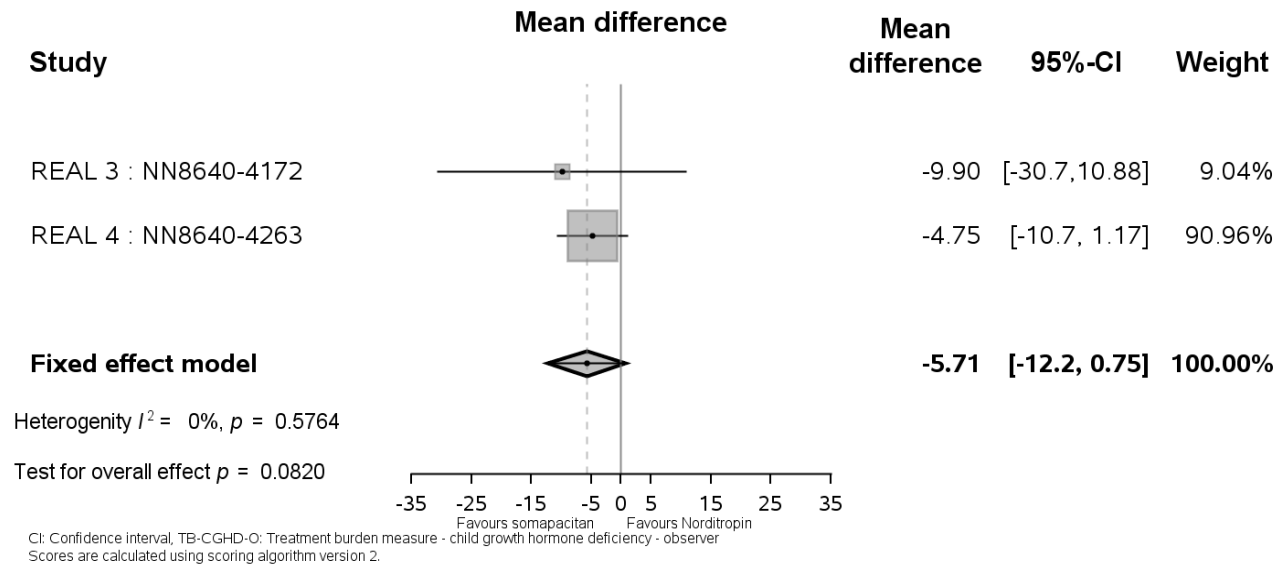
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11.24.52 - fconforestsbgp.sas/fcontbophyswforest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

132: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

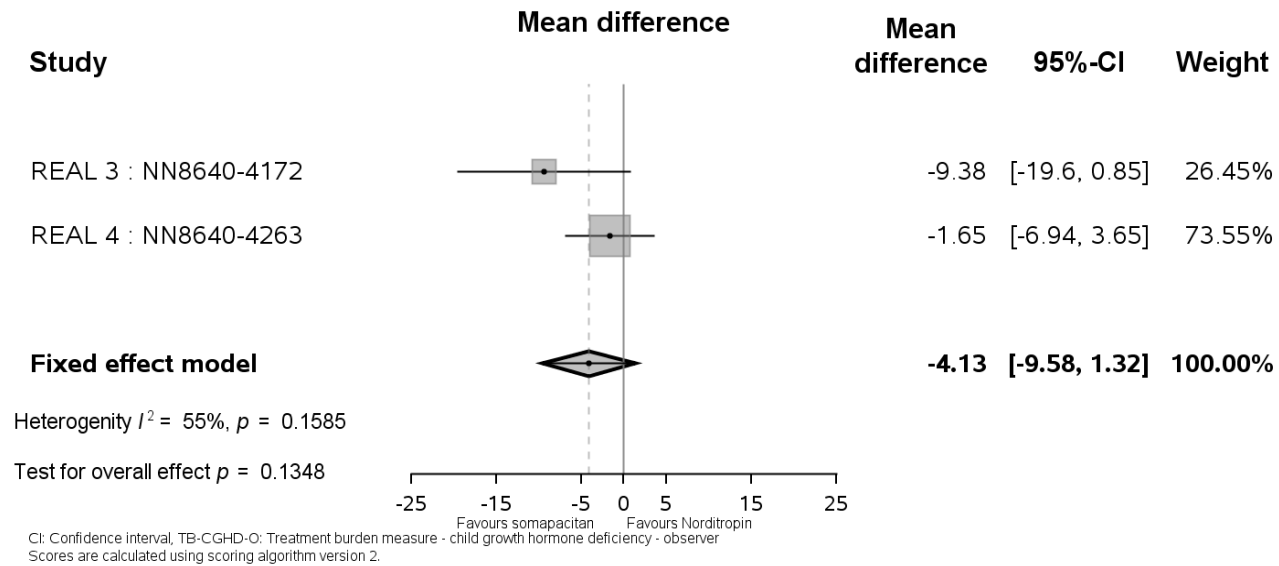
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ammog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:24:53 - fconforestsbgp.sas/fcontbophysicswforesE2metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

133: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

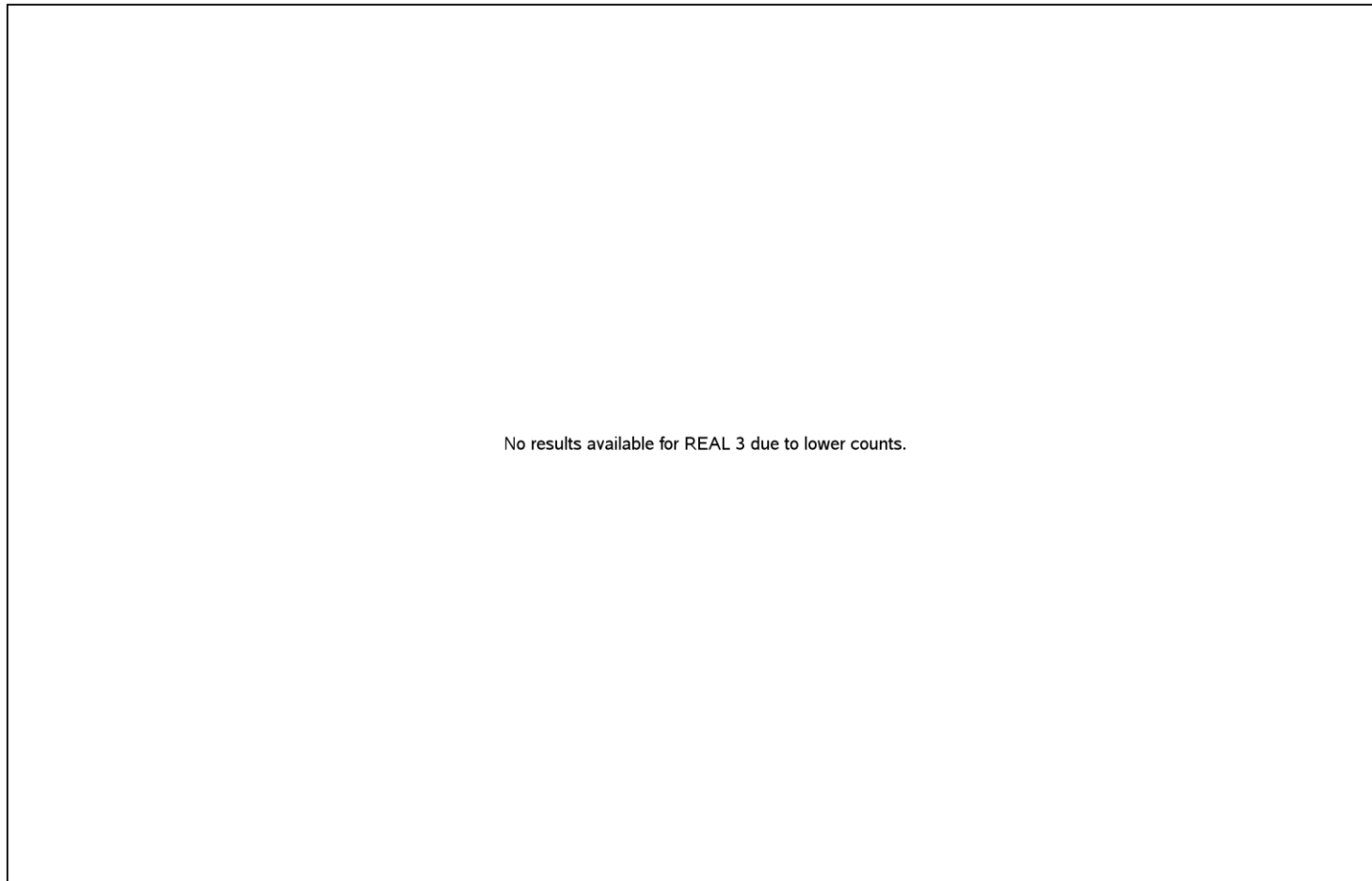
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:53 - fconforestsbgp.sas/fconfbophyswforests2metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

134: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set

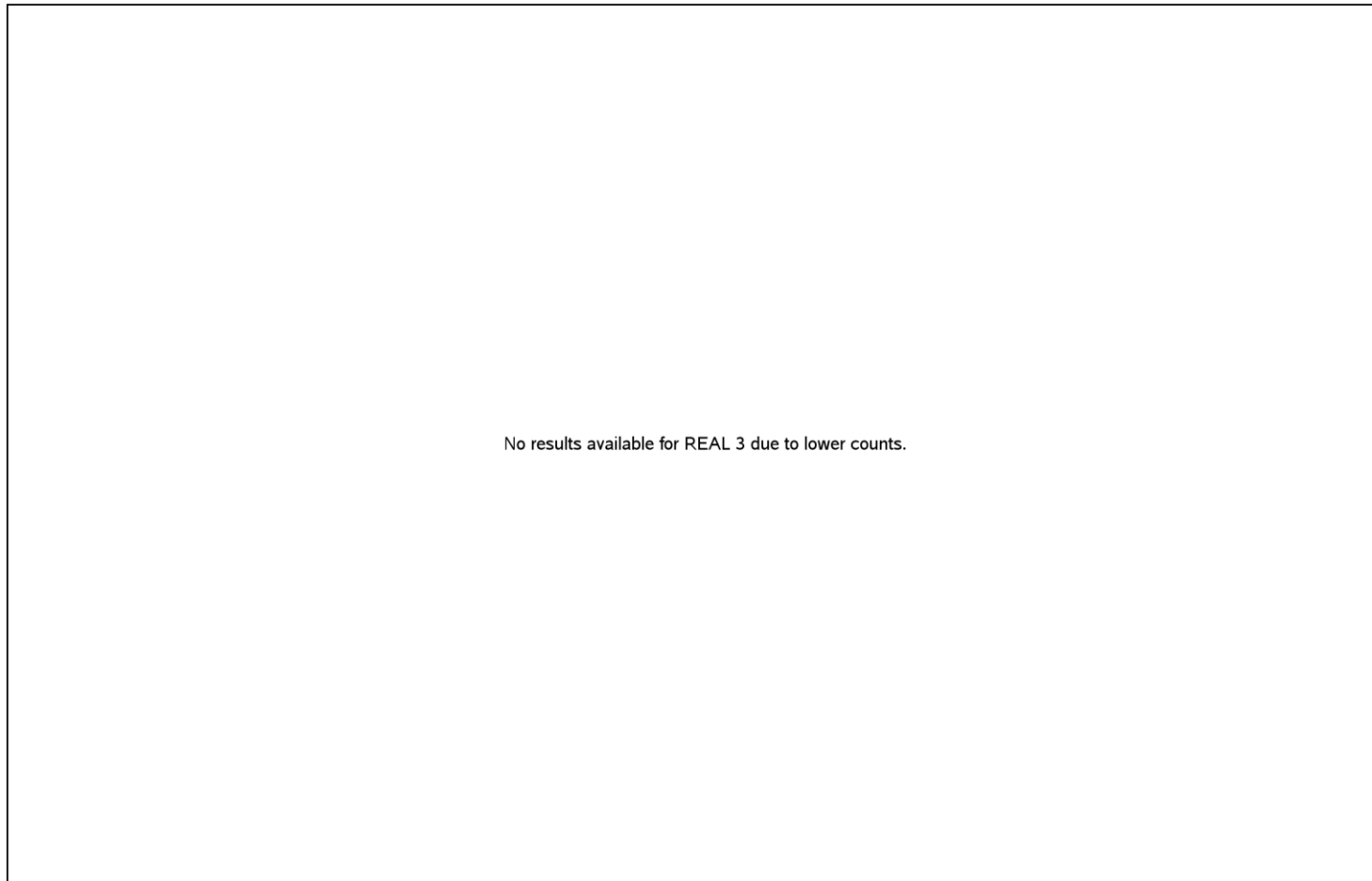
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:54 - fconforestsbgp.sas/fconfbophyswforest52metaage6.png

135: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



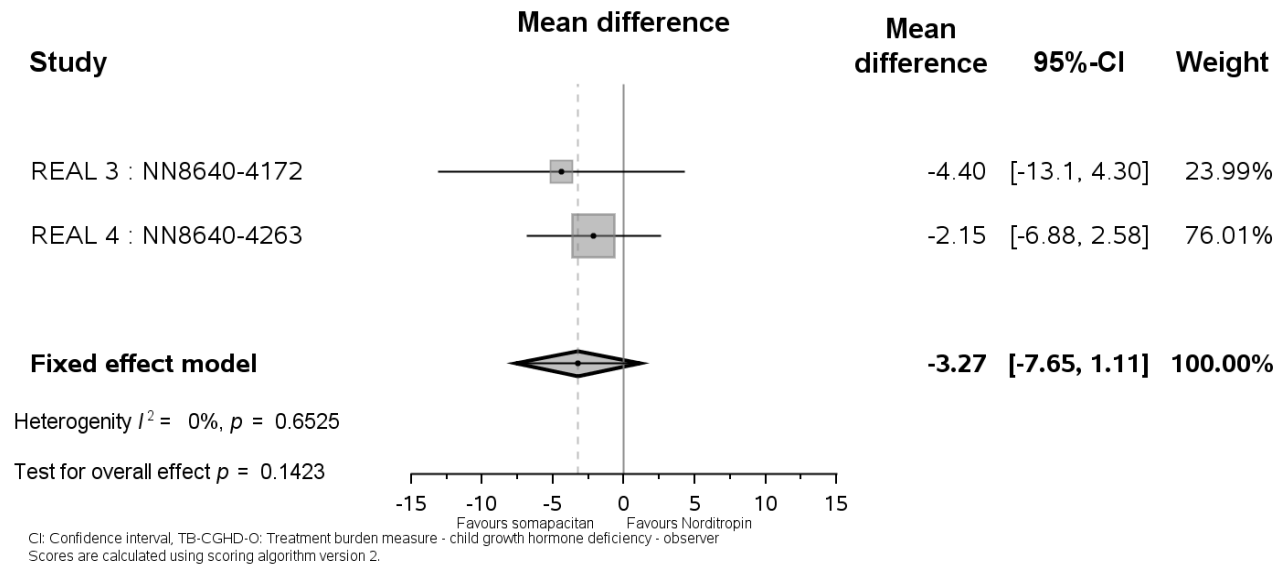
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:54 - fconforestsbgp.sas/fcontbophyswforest52metare.png

136: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:55 - fconforestsbgp.sas/fcontbophysicsforest52metarj.png

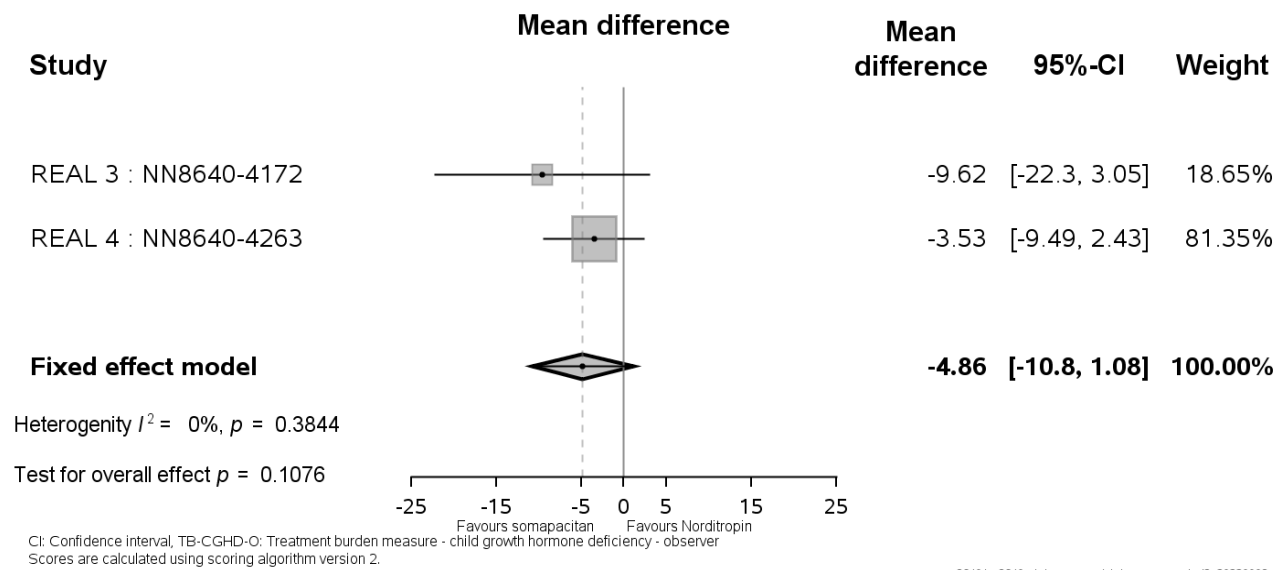
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

137: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - physical functioning score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:24:56 - fconforestsbgp.sas/fconbophyswforest52metarr.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

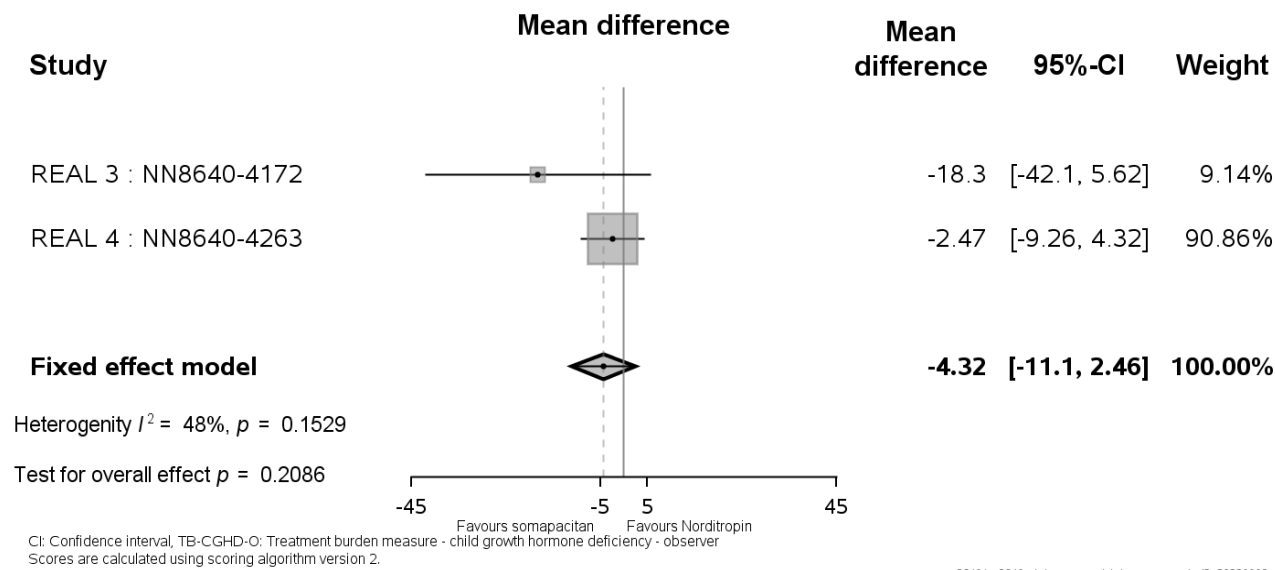
138: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:23:41 - fconforest.sas/fconfbioemoforest52meta.png

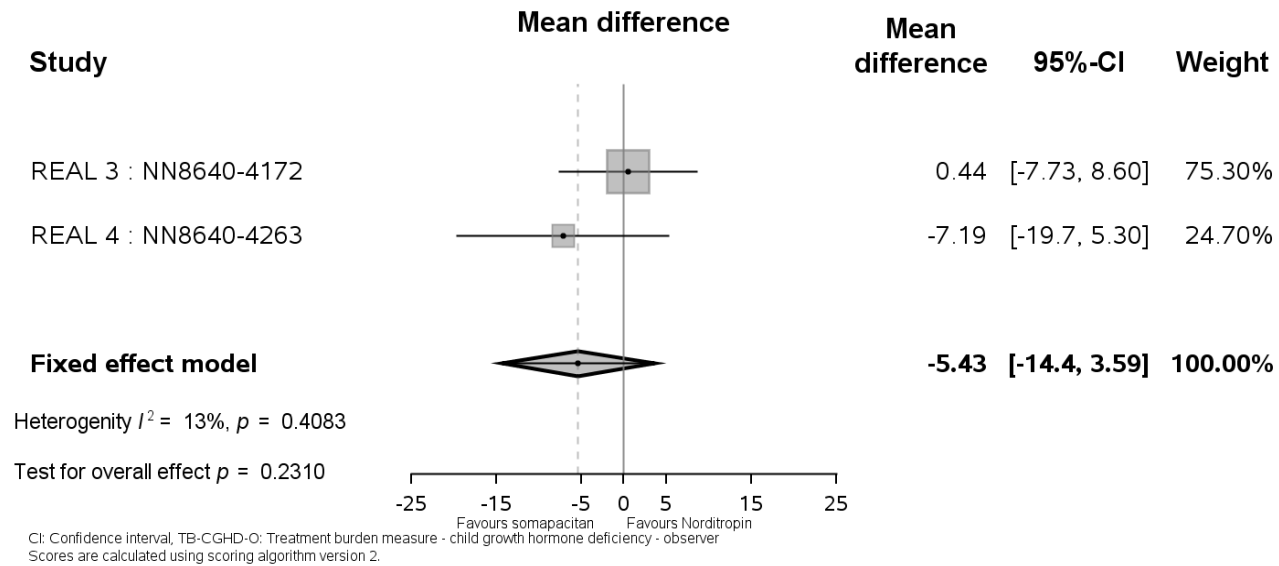
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

139: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



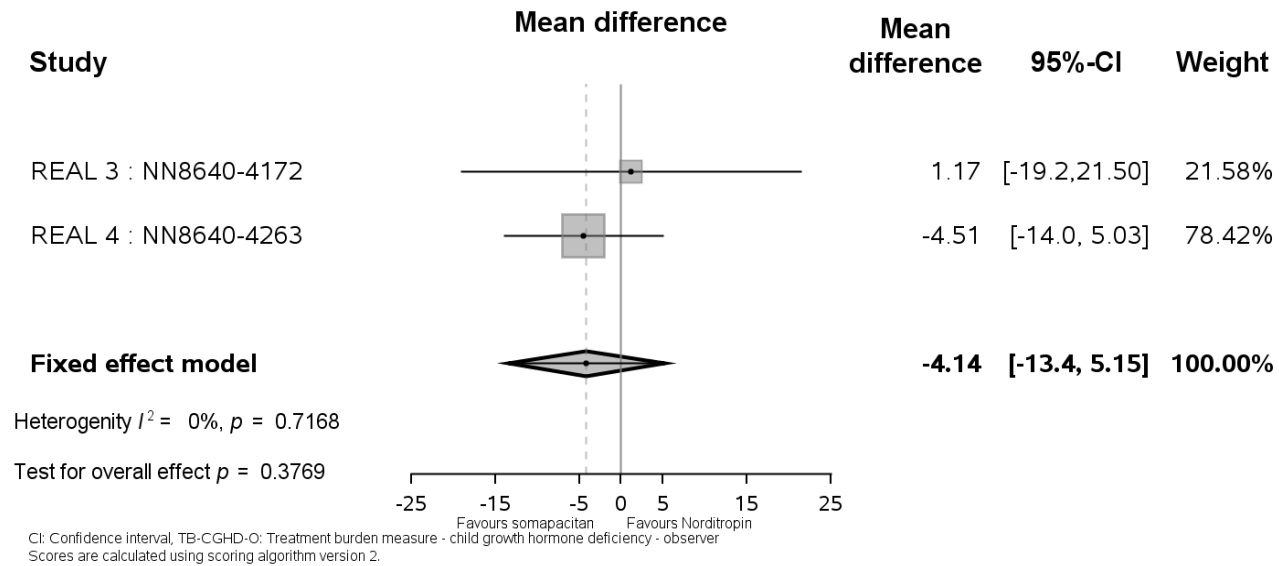
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:24:56 - fconforestsbgp.sas/fconfbomoforest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

140: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

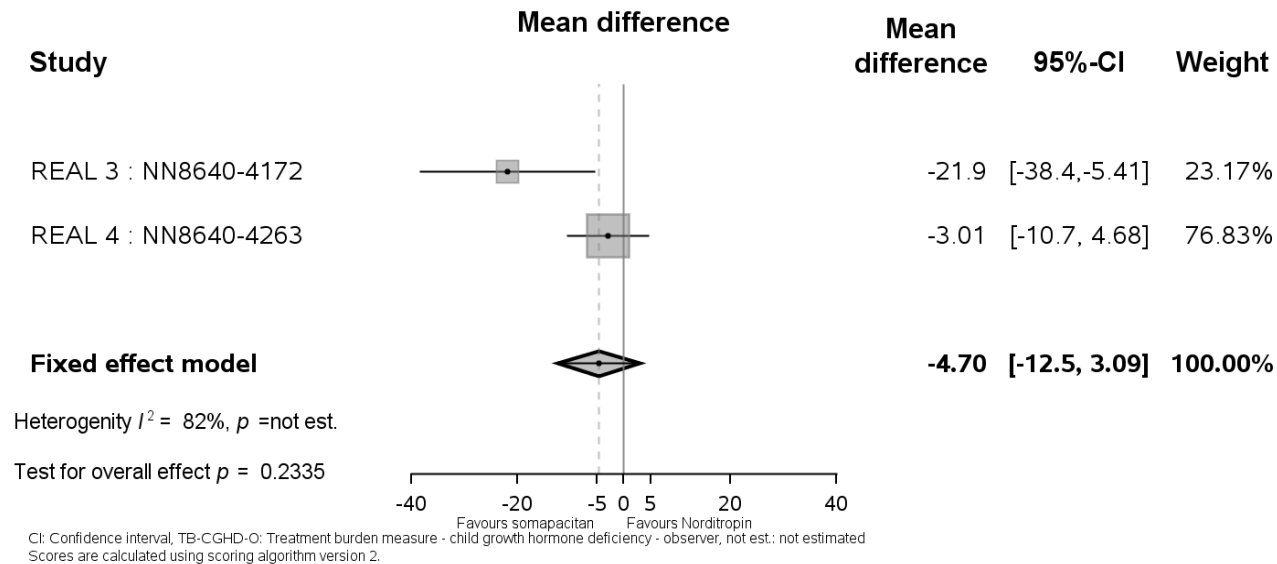
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.24.57 - fconforestsbgp.sas/fconforestsbgpE2metastf.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

141: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

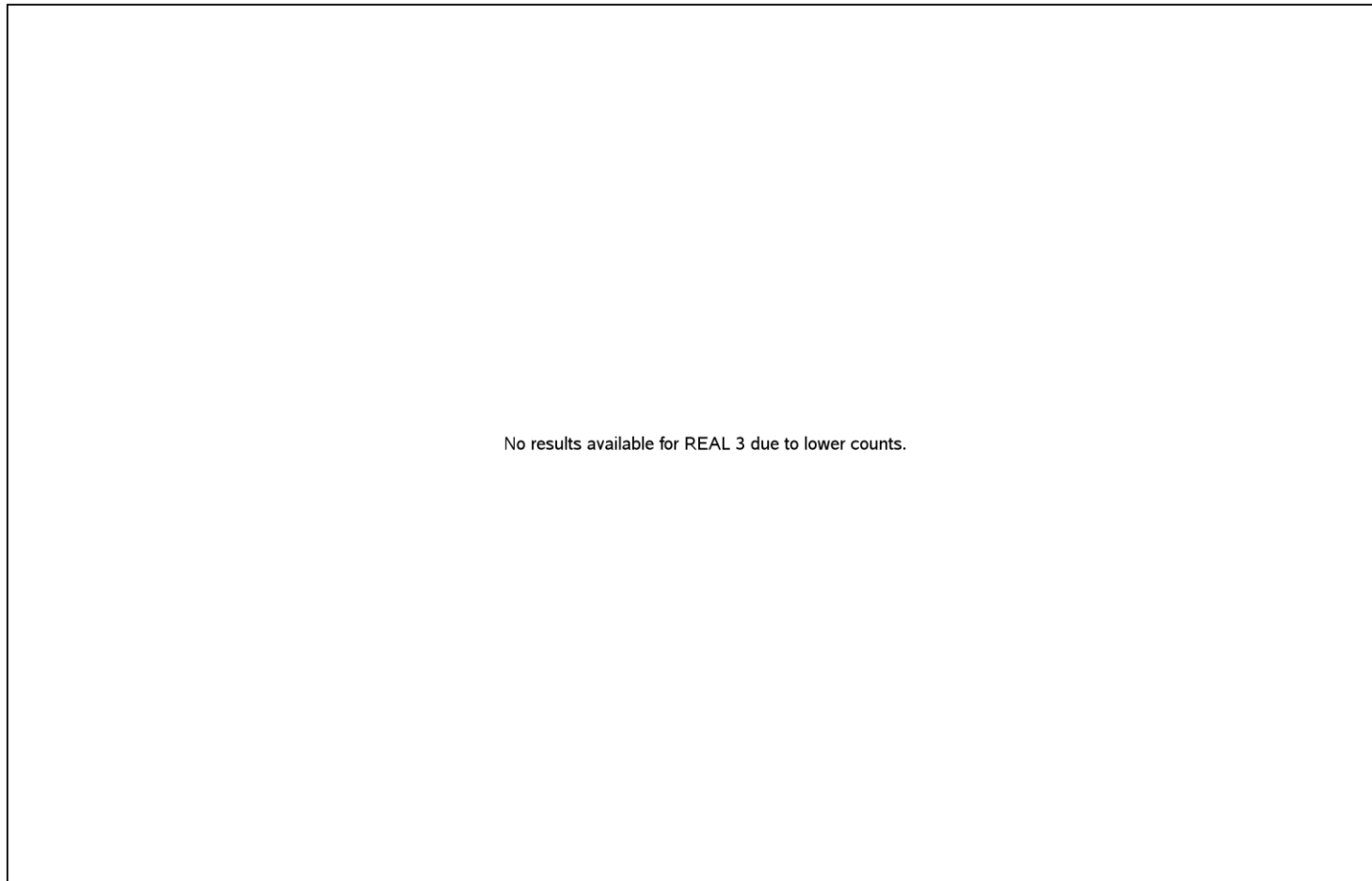
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:24:57 - fconforestsbgp.sas/fconboemoforest52metaalt6.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

142: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set

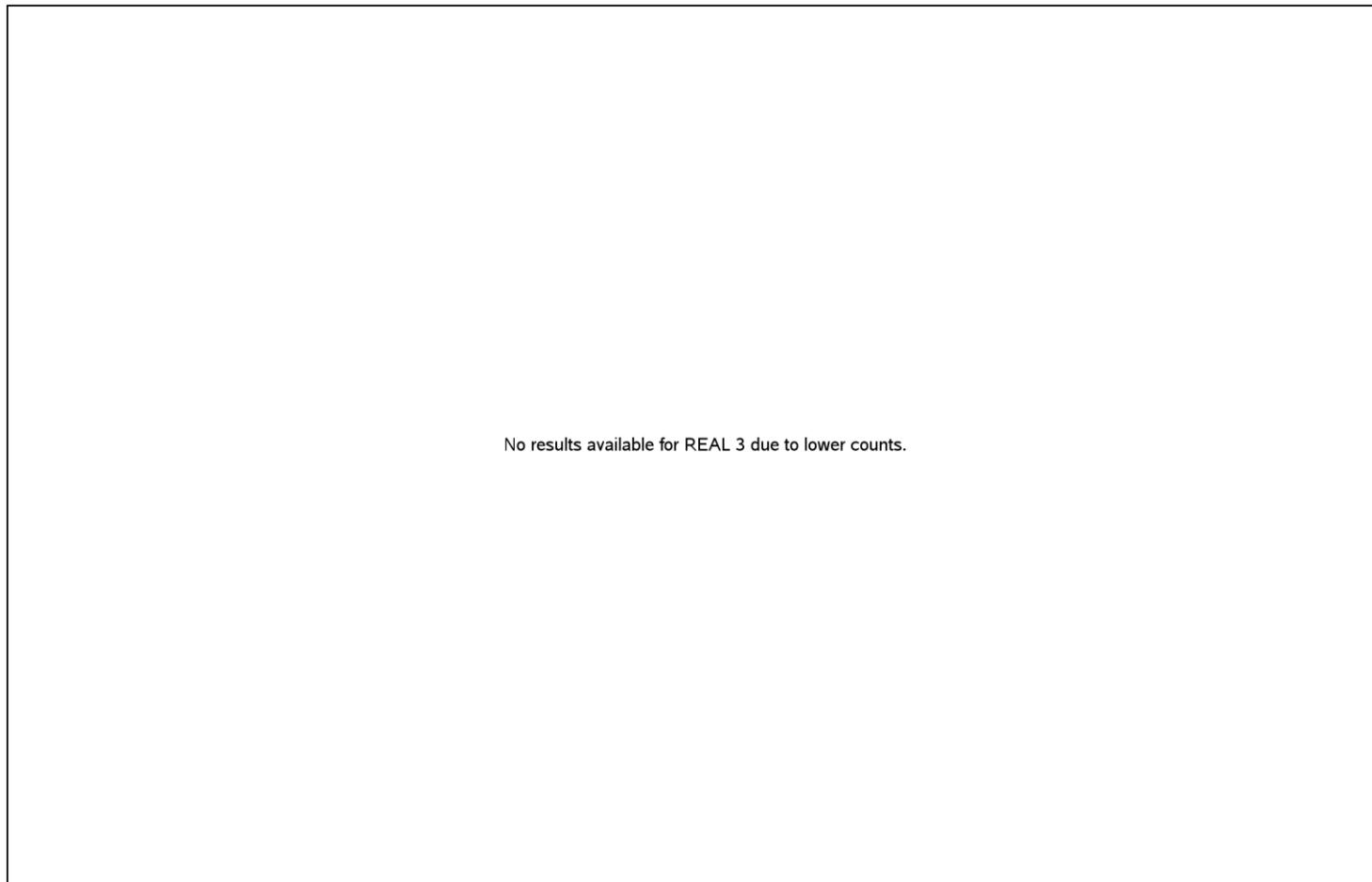
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
08SEP2023.11.24.58 - fconforestsbgp.sas/fconitroemoforest52metaage0.png

143: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



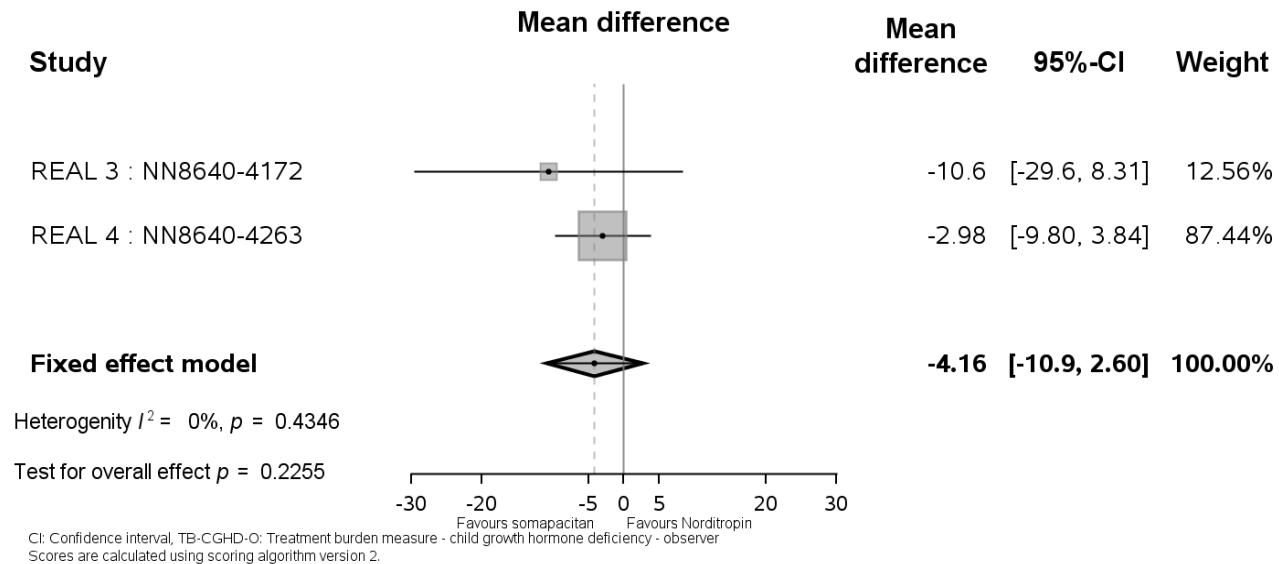
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:58 - fconforestsbgp.sas/fcontboemoforest52metare.png

144: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



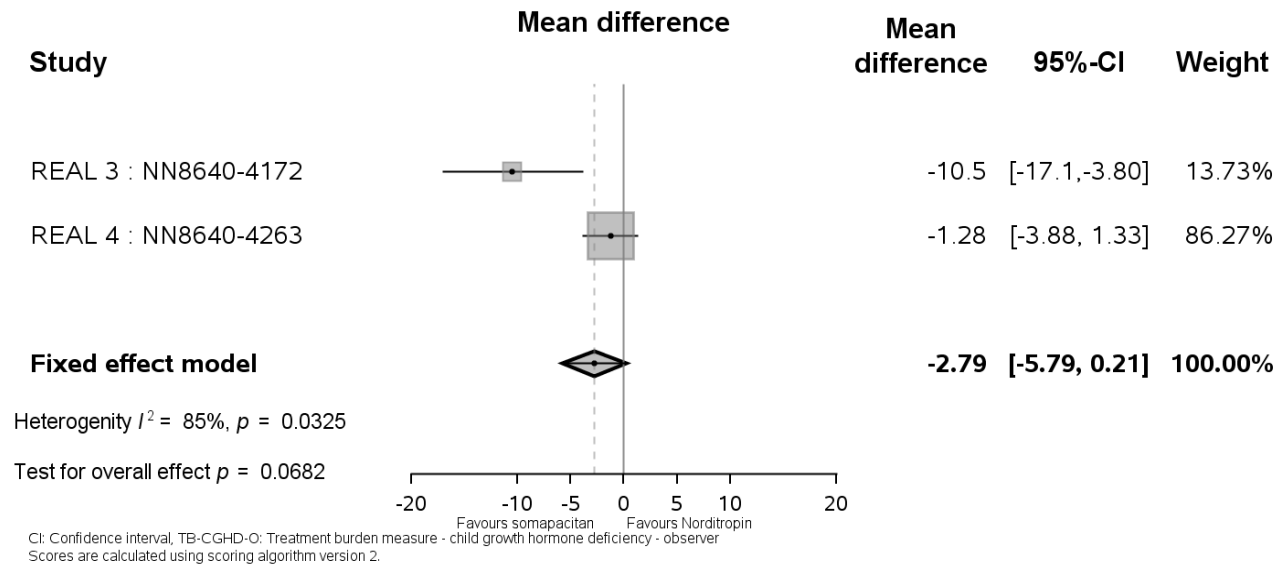
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:24:59 - fconforestsbgp.sas/fcontboemofores52metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

145: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - emotional well-being score -statistical analysis - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_02_20230908_er
 08SEP2023 11:25:00 - fconforestsbgrip.sas/fconbodemoforest52metarr.png

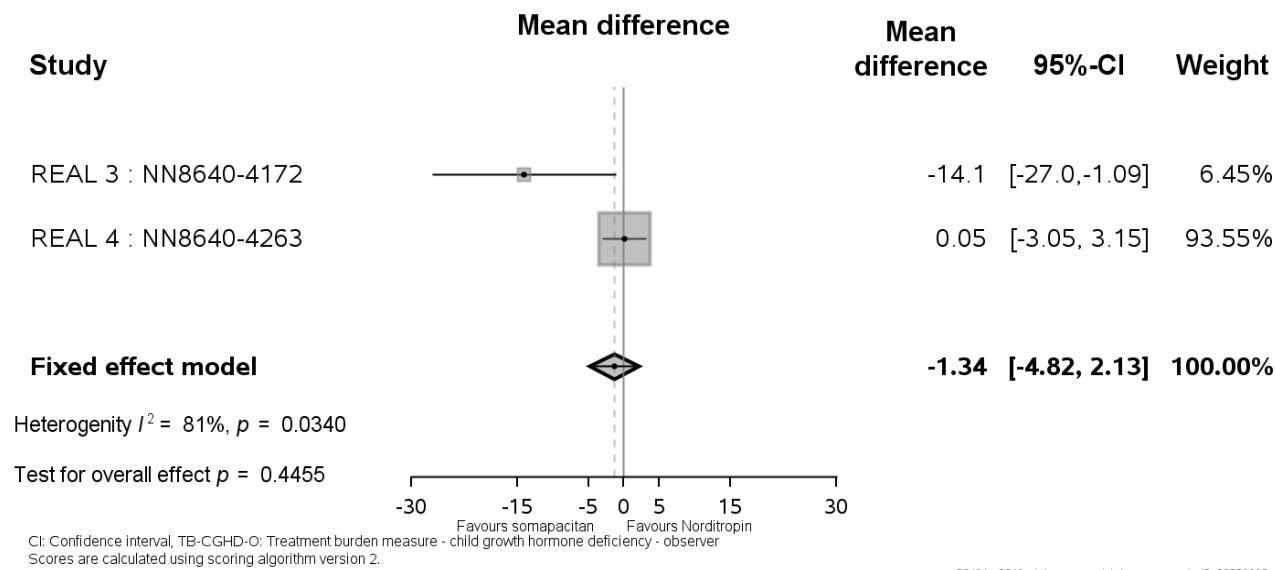
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

146: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:23:41 - fconforest.sas/fconbointwforest52meta.png

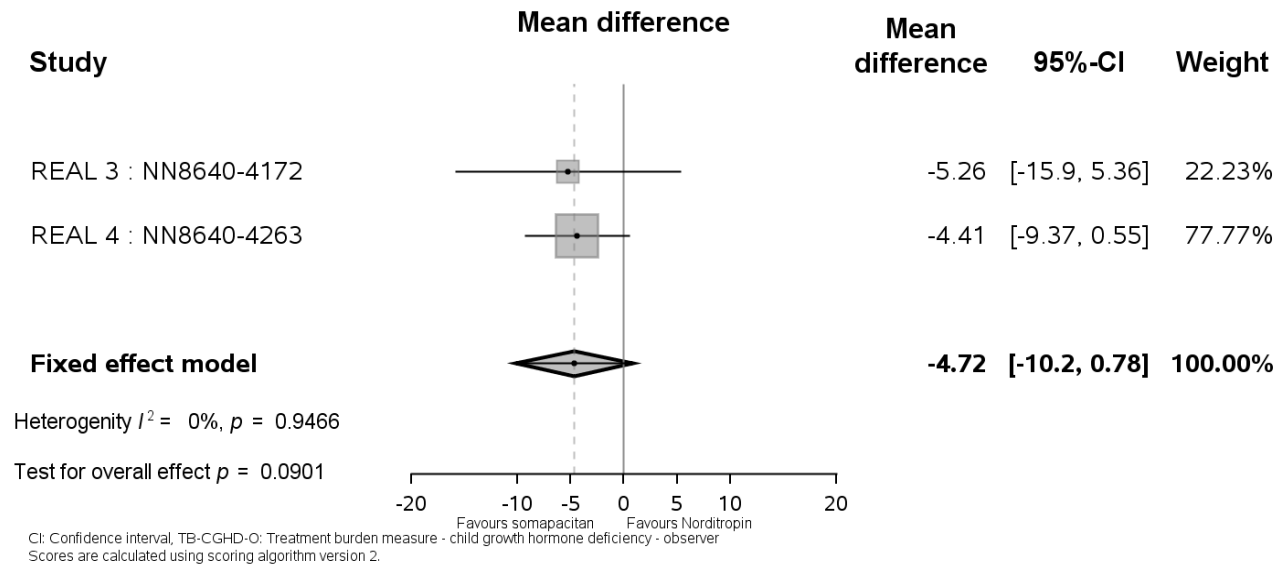
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

147: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set



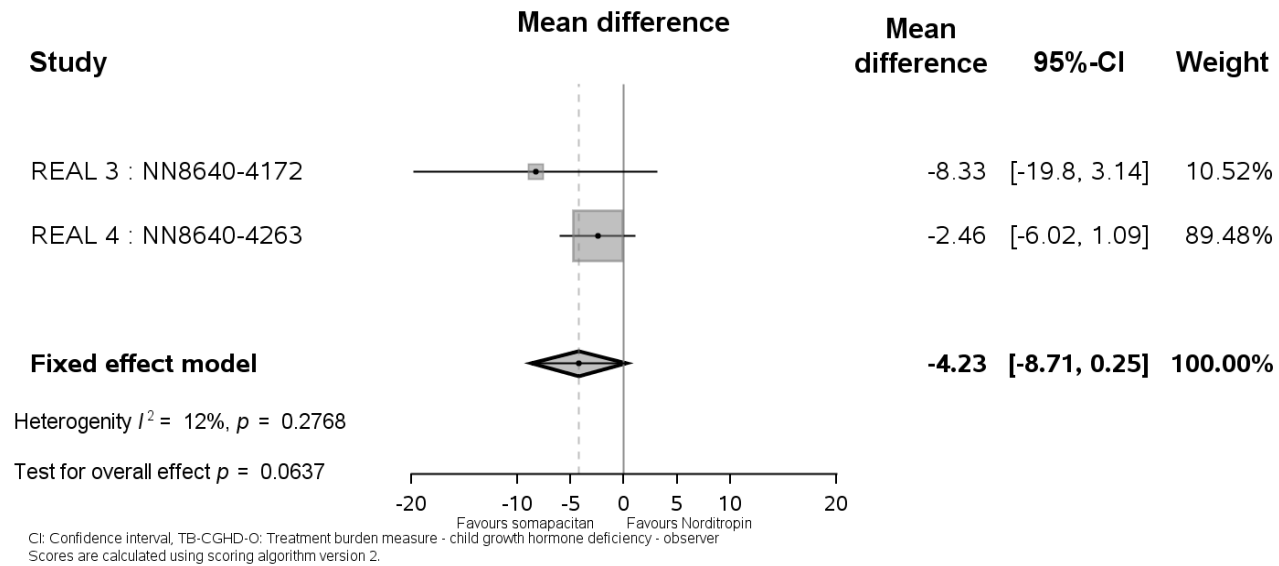
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:25:00 - fconforestsbgp.sas/fcontbntwforest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

148: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.25'01 - fcontforestsbgrp.sas/fcontbpointwforesE2metastf.png

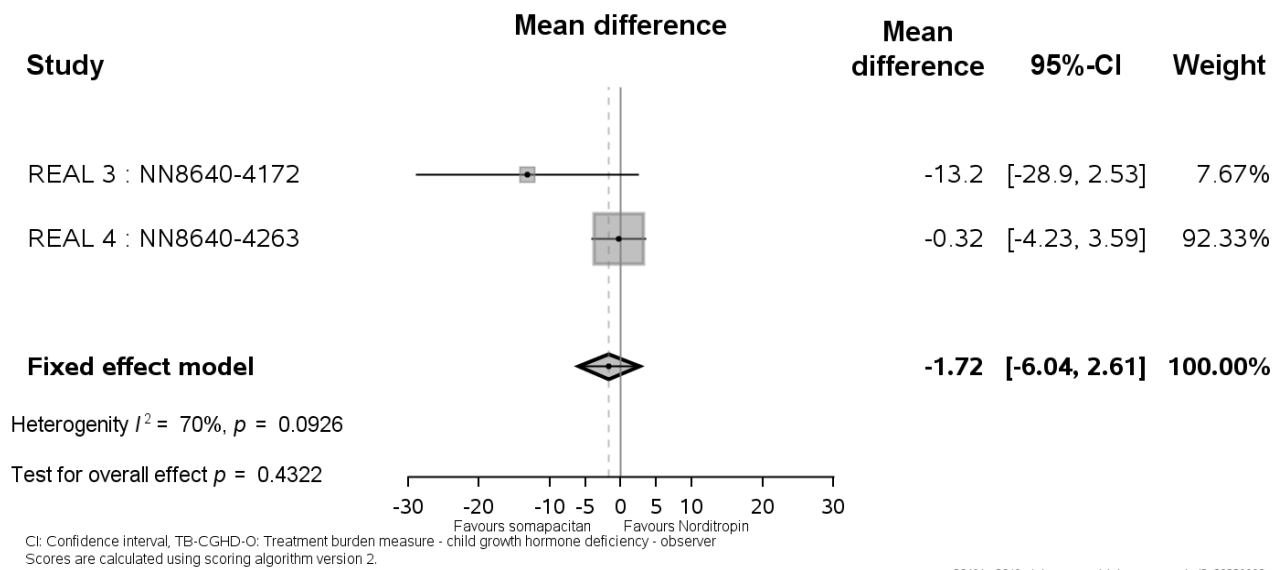
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

149: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:25:01 - fcconforestsbgp.sas/fcconpointwforests2metaalt6.png

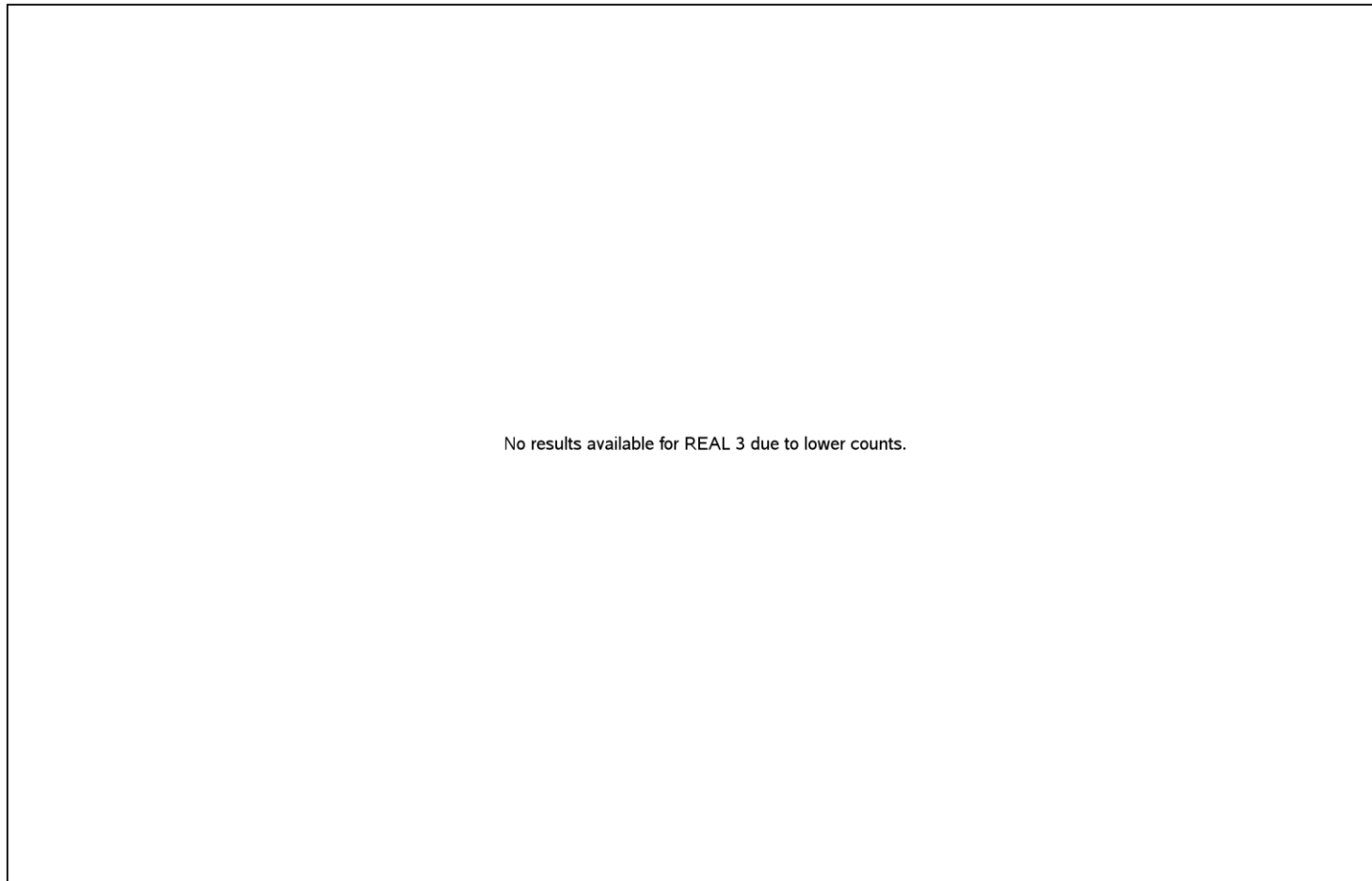
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

150: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set



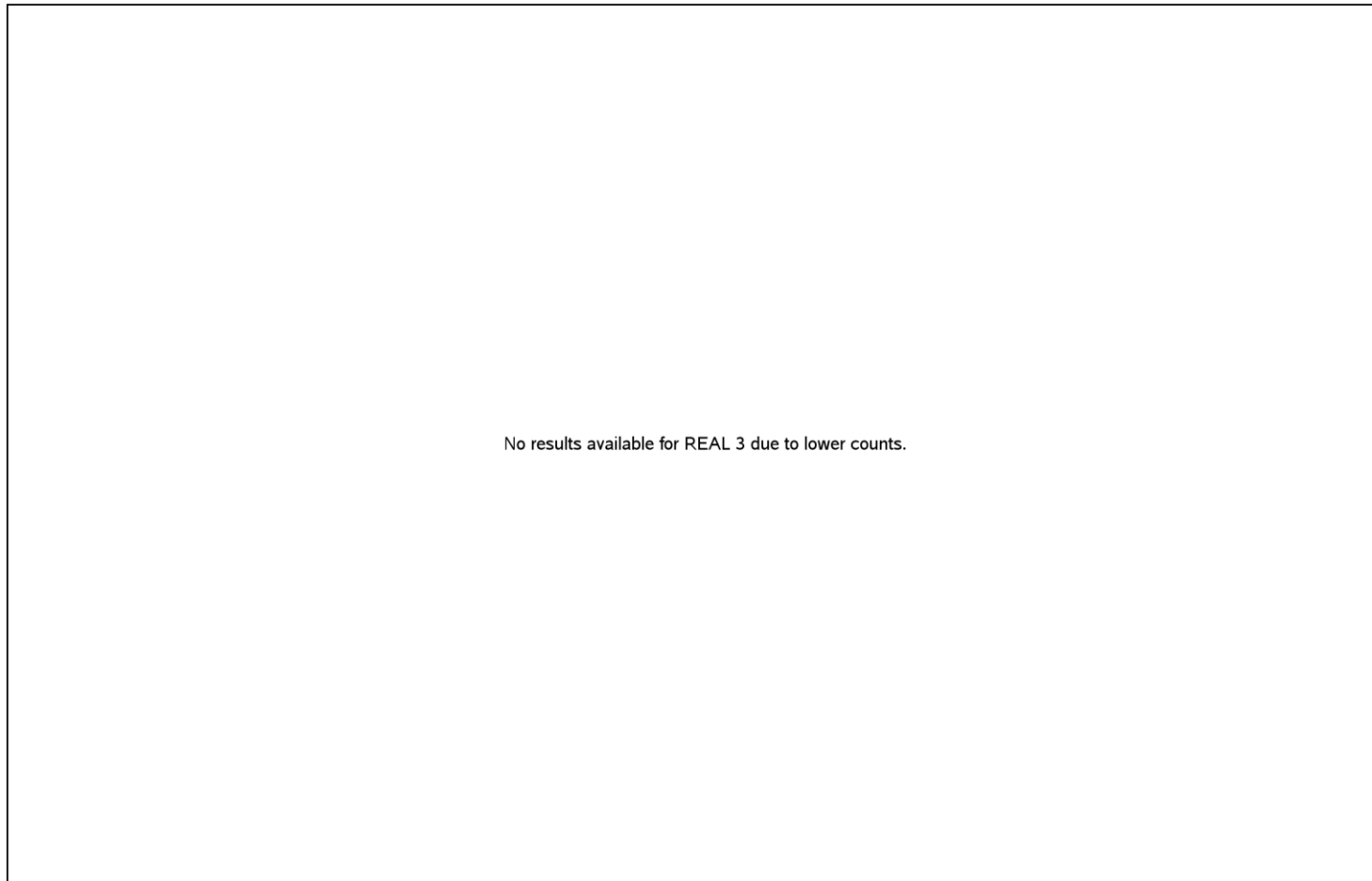
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:02 - fconforestsbgp.sas/fcontbointwforest52metaage6.png

151: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:02 - fconforestsbgp.sas/fcontbpointwforest52metare.png

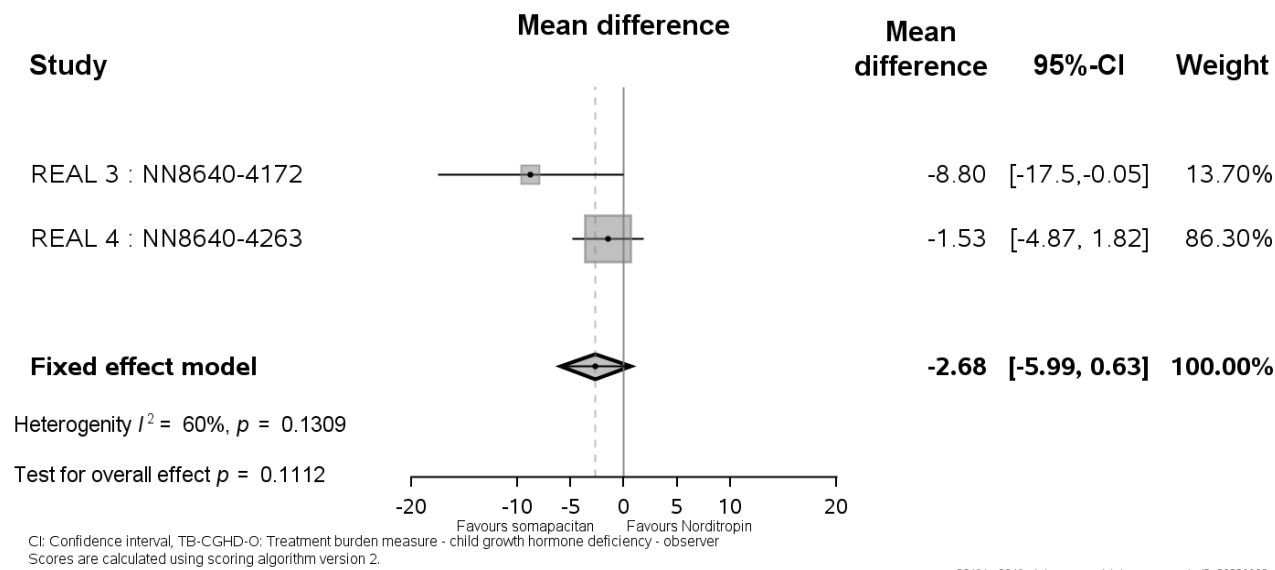
152: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:03 - fconforestsbgp.sas/fcontbointwforest52metarj.png

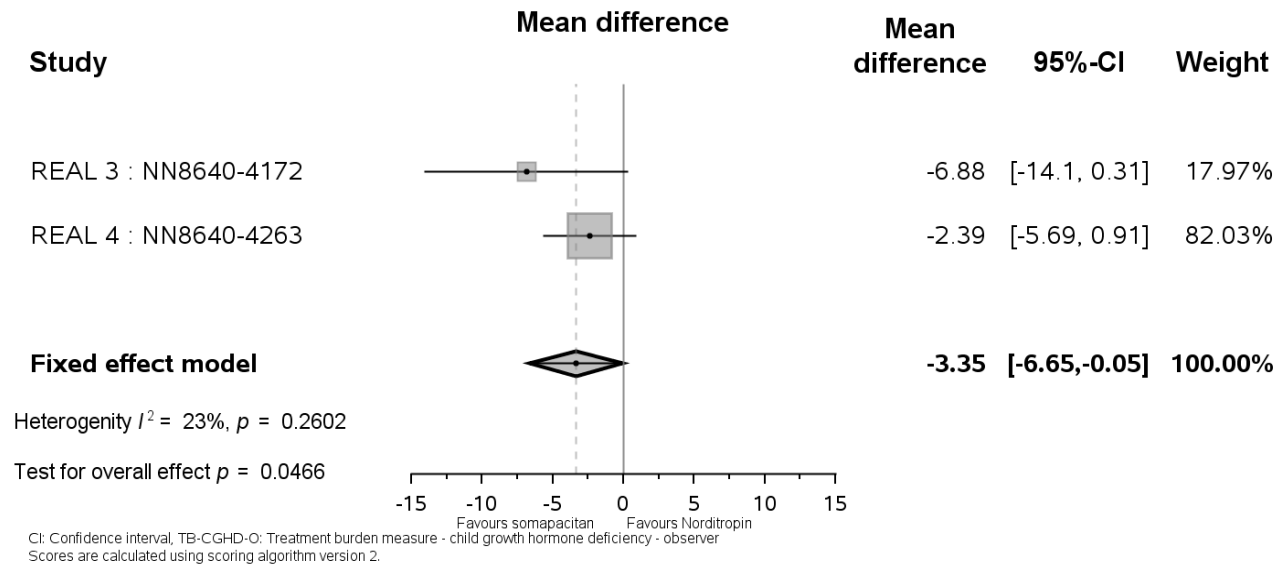
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

153: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - interference score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



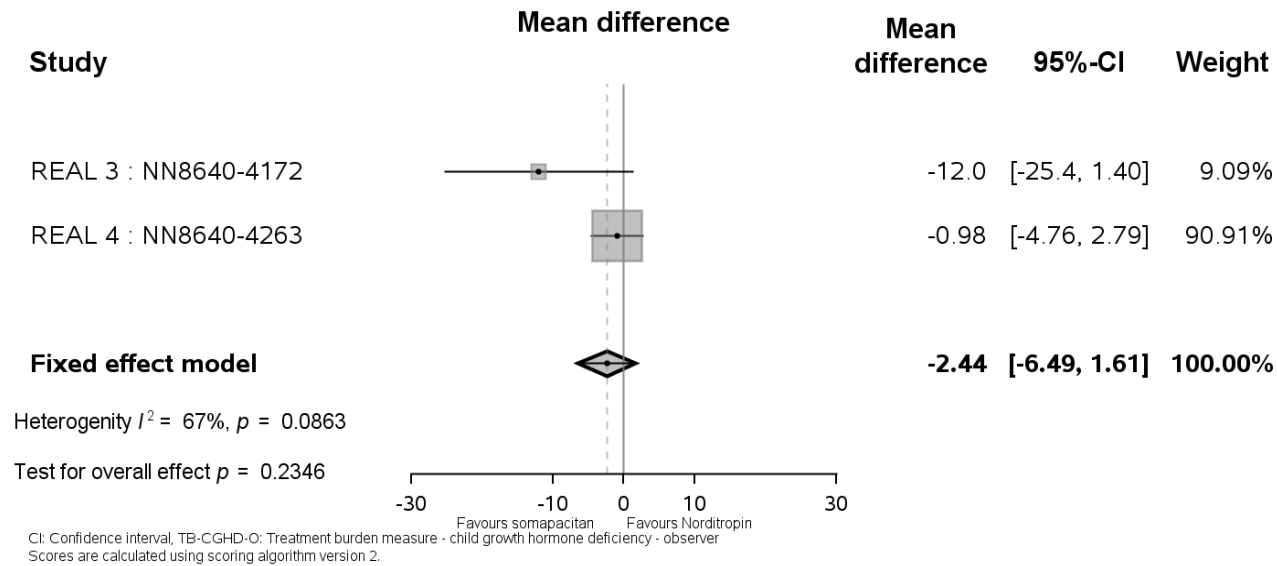
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:25:04 - fconforestsbgip.sas/fconfbointwforest52metarr.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

154: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - forest plot - full analysis set

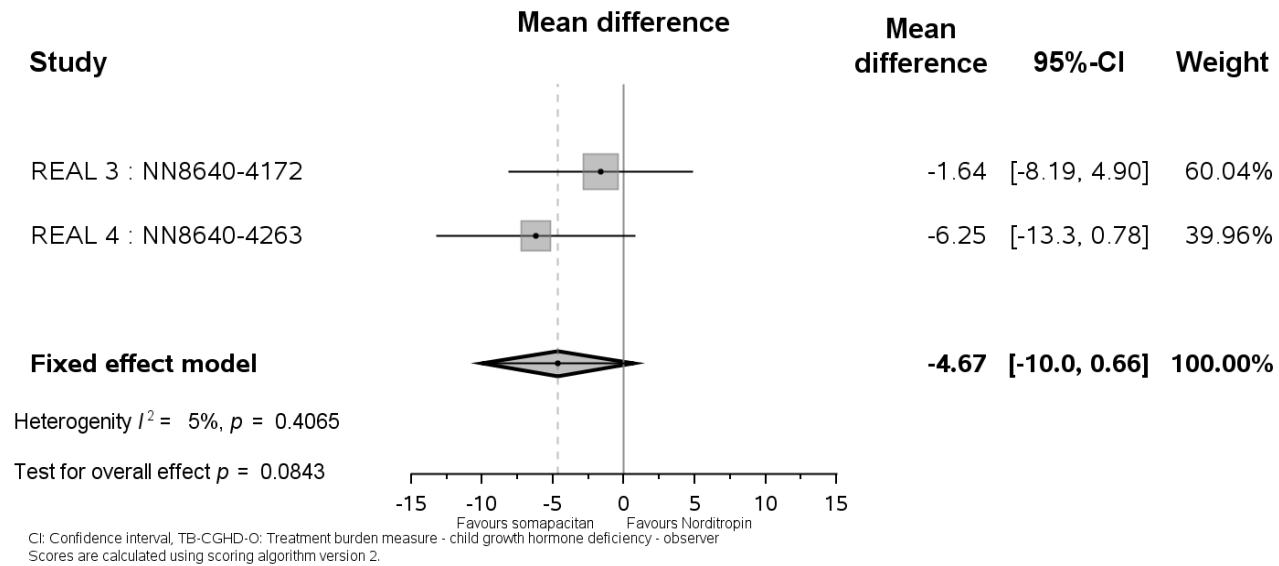
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:23:42 - fconforest.sas/fconforest52meta.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

155: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Sex : Male - forest plot - full analysis set

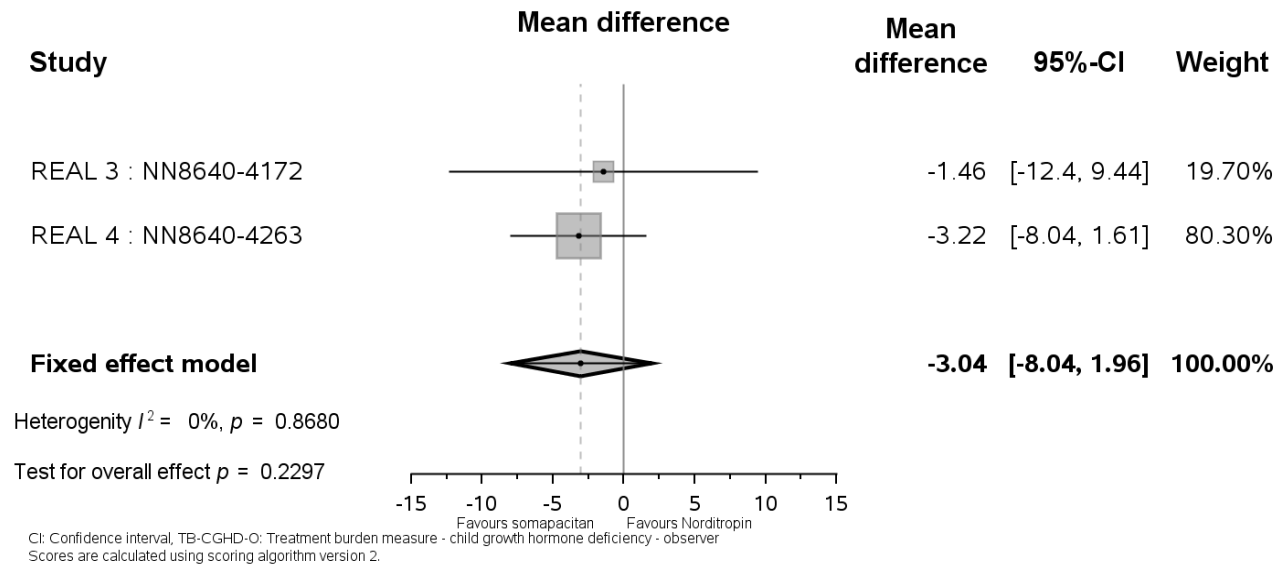
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:04 - fconforestsbgp.sas/fconbototswforest52metasm.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

156: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Sex : Female - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11:25:05 - fconforestsbgp.sas/fconfbotswifores52metastf.png

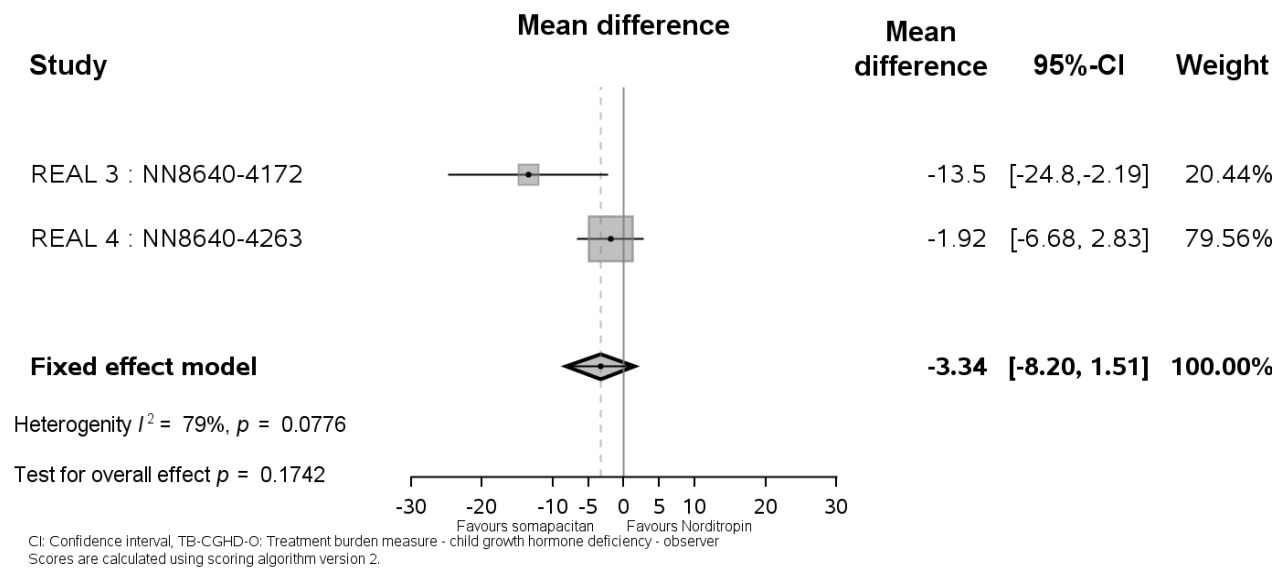
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

157: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Age group : <6 years - forest plot - full analysis set

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023.11.25.05 - fconforestsbgp.sas/fconbototstswforest52metaalt6.png

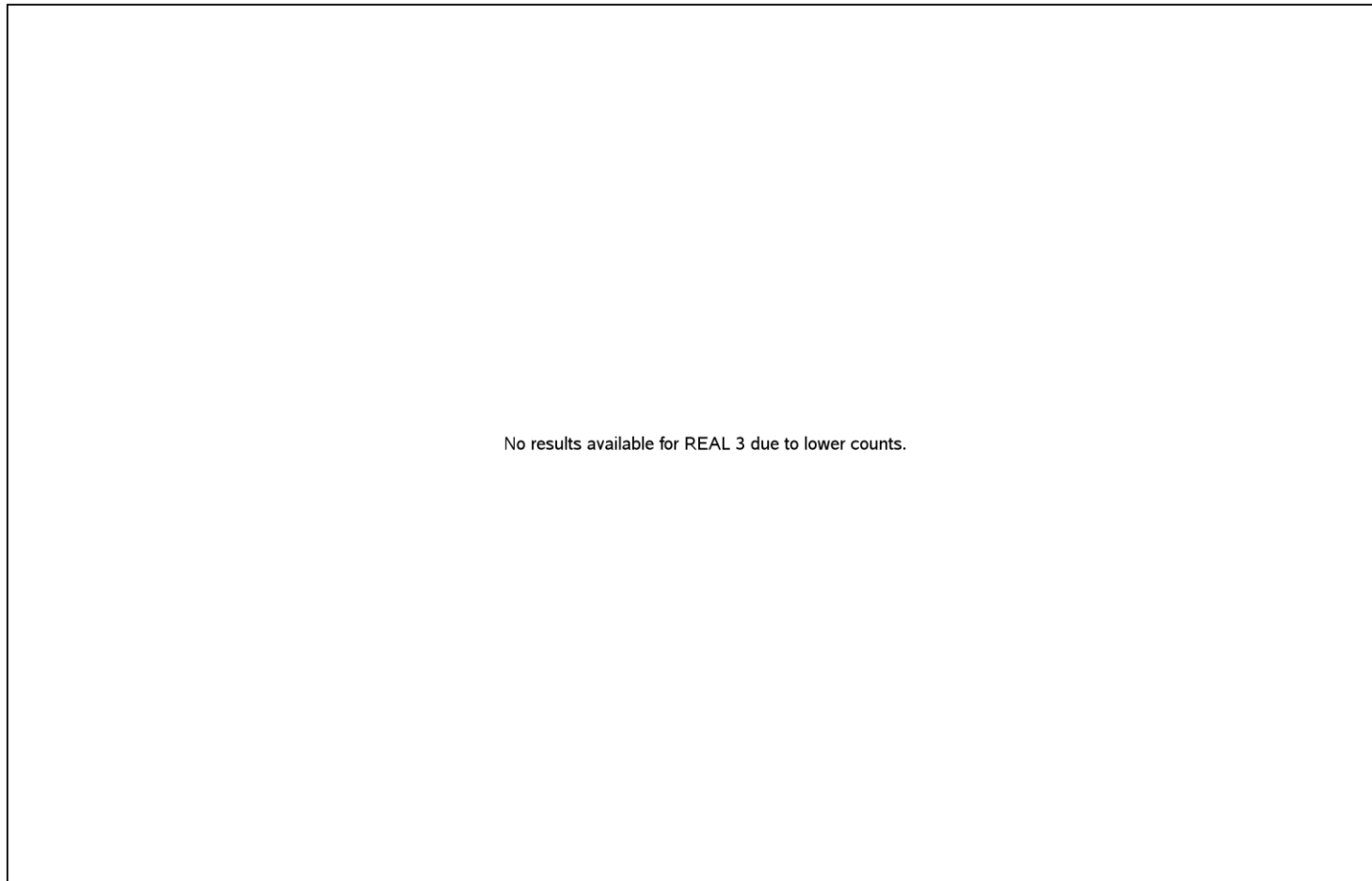
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

158: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Age group : >= 6 years - forest plot - full analysis set



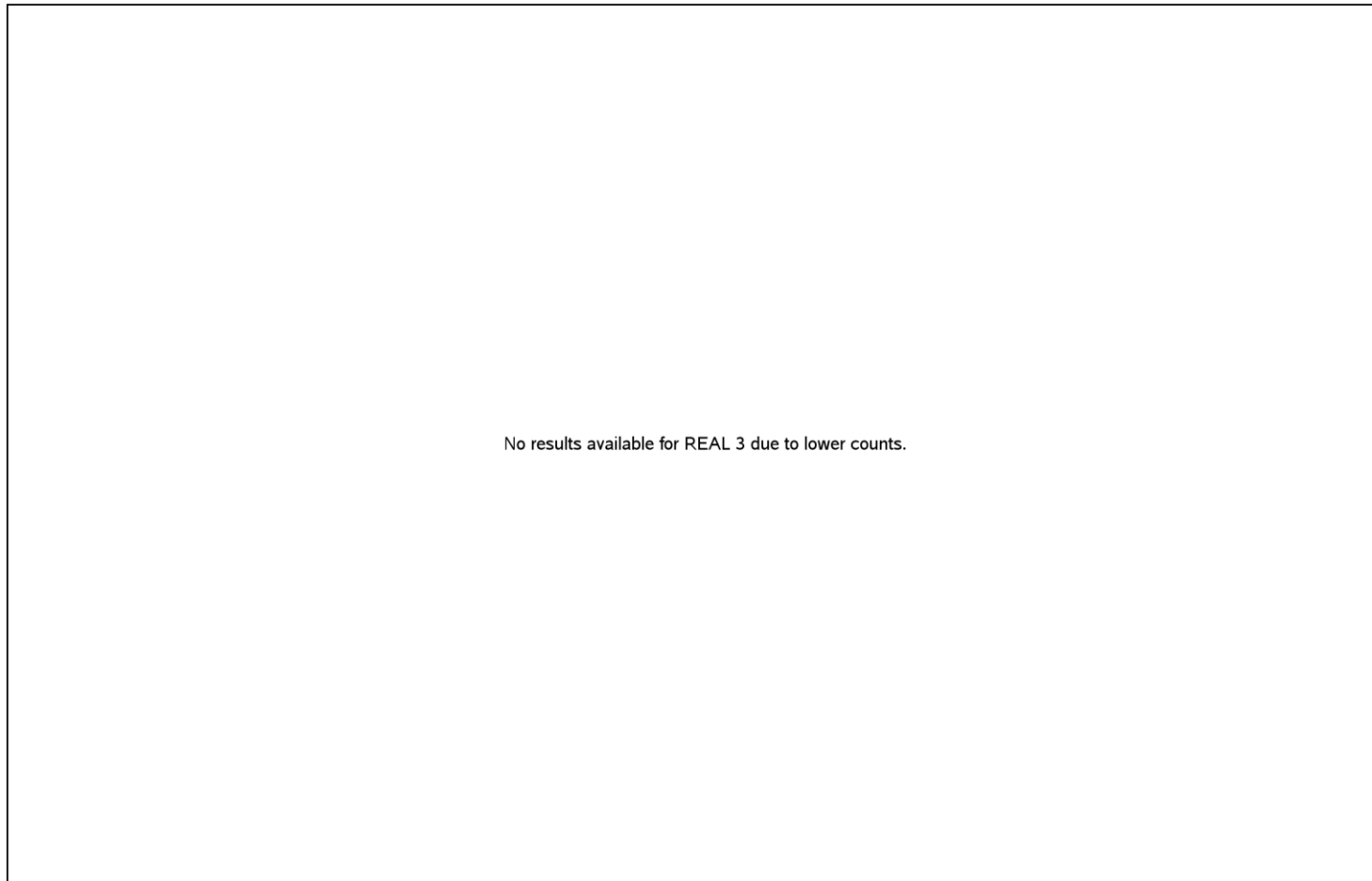
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11:25:06 - fconforestsbgp.sas/fconfbotswforest52metaage6.png

159: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : EU - forest plot - full analysis set**



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:06 - fconforestsbgp.sas/fcontbototswforest52metare.png

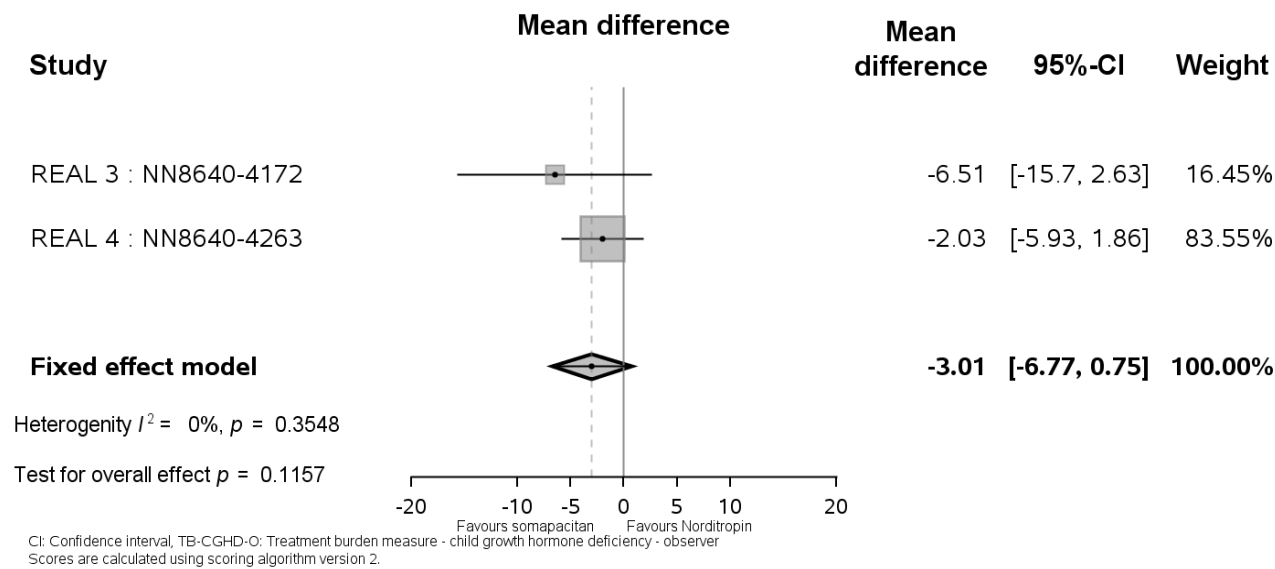
160: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : Japan - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:07 - fconforestsbgp.sas/fcontbototswforest52metarj.png

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

161: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - overall score - week 52 - in-trial - Region : Rest of the world - forest plot - full analysis set



nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023.11.25:08 - fconforestsbgp.sas/fconfbototswforest52metarr.png

162: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - response rates - full analysis set

	Baseline		Week 26		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)						
somapacitan	141	106 (75.2)	141	105 (74.5)	141	119 (84.4)
Norditropin	77	60 (77.9)	77	59 (76.6)	77	67 (87.0)
TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)						
somapacitan	141	113 (80.1)	141	118 (83.7)	141	128 (90.8)
Norditropin	77	66 (85.7)	77	63 (81.8)	77	68 (88.3)
TRIM-CGHD-0 social well-being (score)						
somapacitan	141	108 (76.6)	141	117 (83.0)	141	125 (88.7)
Norditropin	77	67 (87.0)	77	57 (74.0)	77	65 (84.4)
TRIM-CGHD-0 total score (score)						
somapacitan	141	112 (79.4)	141	117 (83.0)	141	127 (90.1)
Norditropin	77	66 (85.7)	77	62 (80.5)	77	69 (89.6)

?: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:34 - trespratemetasas/trespratetrimmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

163: REAL 3 and REAL 4 - TRIM-CGHD - response rates - subjects still remaining in study (at respective timepoint) - full analysis set

	Baseline		Week 26		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)						
somapacitan	141	106 (75.2)	138	105 (76.1)	141	119 (84.4)
Norditropin	77	60 (77.9)	76	59 (77.6)	77	67 (87.0)
TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)						
somapacitan	141	113 (80.1)	138	118 (85.5)	141	128 (90.8)
Norditropin	77	66 (85.7)	76	63 (82.9)	77	68 (88.3)
TRIM-CGHD-0 social well-being (score)						
somapacitan	141	108 (76.6)	138	117 (84.8)	141	125 (88.7)
Norditropin	77	67 (87.0)	76	57 (75.0)	77	65 (84.4)
TRIM-CGHD-0 total score (score)						
somapacitan	141	112 (79.4)	138	117 (84.8)	141	127 (90.1)
Norditropin	77	66 (85.7)	76	62 (81.6)	77	69 (89.6)

?: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:34 - trespratemetasas/trespratetrim2meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

164: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - response rates - full analysis set

	Week 26		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)
TB-CGHD-O Emotional Score (score)				
somapacitan	141	117 (83.0)	141	126 (89.4)
Norditropin	77	62 (80.5)	77	69 (89.6)
TB-CGHD-O Interference Score (score)				
somapacitan	141	119 (84.4)	141	131 (92.9)
Norditropin	77	65 (84.4)	77	72 (93.5)
TB-CGHD-O Physical Score (score)				
somapacitan	141	121 (85.8)	141	130 (92.2)
Norditropin	77	64 (83.1)	77	70 (90.9)
TB-CGHD-O overall Score (score)				
somapacitan	141	113 (80.1)	141	126 (89.4)
Norditropin	77	61 (79.2)	77	68 (88.3)

?: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:34 - trespratemetasas/trespratetbmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

165: REAL 3 and REAL 4 - TB-CGHD-O - response rates - subjects still remaining in study (at respective timepoint) - full analysis set

	Week 26		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)
TB-CGHD-O Emotional Score (score)				
somapacitan	138	117 (84.8)	141	126 (89.4)
Norditropin	76	62 (81.6)	77	69 (89.6)
TB-CGHD-O Interference Score (score)				
somapacitan	138	119 (86.2)	141	131 (92.9)
Norditropin	76	65 (85.5)	77	72 (93.5)
TB-CGHD-O Physical Score (score)				
somapacitan	138	121 (87.7)	141	130 (92.2)
Norditropin	76	64 (84.2)	77	70 (90.9)
TB-CGHD-O overall Score (score)				
somapacitan	138	113 (81.9)	141	126 (89.4)
Norditropin	76	61 (80.3)	77	68 (88.3)

?: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:35 - trespratemeta.sas/trespratetb2meta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

166: REAL 3 and REAL 4 - Summary of TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
Number of subjects	141	77
TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)		
Visit 2 (Week 0)		
N	113	66
Mean (SD)	34.1 (15.5)	33.6 (16.1)
Median	37.5	32.3
Min ; Max	0 ; 75	0 ; 75
Visit 5 (Week 26)		
N	118	63
Mean (SD)	29.1 (13.5)	31.9 (13.3)
Median	25.0	33.3
Min ; Max	0 ; 69	6 ; 69
Visit 7 (Week 52)		
N	128	68
Mean (SD)	30.1 (12.4)	30.3 (15.5)
Median	25.0	31.3
Min ; Max	0 ; 58	0 ; 81
TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)		
Visit 2 (Week 0)		
N	106	60
Mean (SD)	18.8 (19.3)	22.6 (24.1)
Median	12.5	12.5
Min ; Max	0 ; 81	0 ; 88
Visit 5 (Week 26)		
N	105	59
Mean (SD)	16.1 (18.9)	14.7 (19.6)
Median	12.5	6.3
Min ; Max	0 ; 75	0 ; 75
Visit 7 (Week 52)		
N	119	67
Mean (SD)	9.7 (13.2)	13.8 (16.0)
Median	6.3	6.3
Min ; Max	0 ; 63	0 ; 92

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
 10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttrimsumfasmata.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - Summary of TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
TRIM-CGHD-0 social well-being (score)		
Visit 2 (Week 0)		
N	108	67
Mean (SD)	37.1 (21.1)	41.7 (20.3)
Median	33.3	33.3
Min ; Max	0 ; 83	0 ; 88
Visit 5 (Week 26)		
N	117	57
Mean (SD)	33.4 (23.3)	31.5 (21.1)
Median	33.3	33.3
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 83
Visit 7 (Week 52)		
N	125	65
Mean (SD)	24.3 (20.0)	28.6 (24.0)
Median	16.7	25.0
Min ; Max	0 ; 83	0 ; 100
TRIM-CGHD-0 total score (score)		
Visit 2 (Week 0)		
N	112	66
Mean (SD)	30.3 (13.8)	33.4 (16.0)
Median	27.8	32.3
Min ; Max	6 ; 67	7 ; 75
Visit 5 (Week 26)		
N	117	62
Mean (SD)	26.9 (15.0)	26.1 (13.5)
Median	24.3	23.3
Min ; Max	0 ; 76	4 ; 61
Visit 7 (Week 52)		
N	127	69
Mean (SD)	21.9 (12.1)	24.0 (13.5)
Median	20.1	22.2
Min ; Max	4 ; 63	4 ; 72

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
 10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttrimsumfasmata.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

167: REAL 3 and REAL 4 - Summary of change from baseline in TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
Number of subjects	141	77
Change in TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	118	63
Mean (SD)	-4.7 (15.0)	-1.4 (17.0)
Median	-6.3	0.0
Min ; Max	-54 ; 38	-44 ; 38
Visit 7 (Week 52)		
N	128	68
Mean (SD)	-4.7 (15.9)	-4.7 (14.0)
Median	-2.1	0.0
Min ; Max	-56 ; 31	-44 ; 25
Change in TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	105	59
Mean (SD)	-3.5 (17.9)	-8.1 (22.9)
Median	0.0	-6.3
Min ; Max	-56 ; 63	-75 ; 50
Visit 7 (Week 52)		
N	119	67
Mean (SD)	-9.9 (17.0)	-9.5 (22.5)
Median	-6.3	-6.3
Min ; Max	-75 ; 25	-75 ; 50
Change in TRIM-CGHD-0 social well-being (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	117	57
Mean (SD)	-5.4 (21.1)	-11.9 (22.3)
Median	-8.3	-8.3
Min ; Max	-67 ; 50	-75 ; 25

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
 10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttrimsumchbfasmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL 3 and REAL 4 - Summary of change from baseline in TRIM-CGHD scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
Visit 7 (Week 52)		
N	125	65
Mean (SD)	-14.0 (22.2)	-12.1 (24.0)
Median	-16.7	-8.3
Min ; Max	-67 ; 42	-75 ; 33
Change in TRIM-CGHD-0 total score (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	117	62
Mean (SD)	-4.0 (12.6)	-8.2 (15.1)
Median	-4.9	-6.6
Min ; Max	-34 ; 35	-56 ; 19
Visit 7 (Week 52)		
N	127	69
Mean (SD)	-9.2 (13.5)	-9.8 (13.8)
Median	-8.3	-9.7
Min ; Max	-43 ; 22	-50 ; 17

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TRIM-CGHD-0: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
 10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttrimsumchbfasmata.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

168: REAL 3 and REAL 4 - Summary of TB-CGHD-O scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
Number of subjects	141	77
TB-CGHD-0 Physical Score (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	121	64
Mean (SD)	12.6 (12.4)	15.6 (14.2)
Median	12.5	12.5
Min ; Max	0 ; 56	0 ; 56
Visit 7 (Week 52)		
N	130	70
Mean (SD)	10.6 (11.0)	14.3 (14.9)
Median	6.3	7.3
Min ; Max	0 ; 44	0 ; 67
TB-CGHD-0 Emotional Score (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	117	62
Mean (SD)	16.9 (17.9)	17.5 (19.5)
Median	12.5	12.5
Min ; Max	0 ; 92	0 ; 71
Visit 7 (Week 52)		
N	126	69
Mean (SD)	14.0 (17.2)	17.7 (20.1)
Median	8.3	12.5
Min ; Max	0 ; 79	0 ; 75
TB-CGHD-0 Interference Score (score)		
Visit 5 (Week 26)		
N	119	65
Mean (SD)	5.3 (9.4)	8.8 (11.5)
Median	0.0	6.3
Min ; Max	0 ; 50	0 ; 44
Visit 7 (Week 52)		
N	131	72

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer

Scores are calculated using scoring algorithm version 2.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttbsumfasmeta.txt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen
 REAL 3 and REAL 4 - Summary of TB-CGHD-0 scores by visit - full analysis set

	somapacitan	Norditropin
Mean (SD)	4.4 (7.4)	7.2 (10.5)
Median	0.0	0.0
Min ; Max	0 ; 38	0 ; 42
TB-CGHD-0 overall score		
Visit 5 (Week 26)		
N	113	61
Mean (SD)	11.1 (10.3)	13.9 (12.4)
Median	9.0	10.4
Min ; Max	0 ; 51	0 ; 53
Visit 7 (Week 52)		
N	126	68
Mean (SD)	9.6 (9.5)	12.2 (10.9)
Median	6.3	10.8
Min ; Max	0 ; 41	0 ; 41

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, TB-CGHD-0: Treatment burden measure - child growth hormone deficiency - observer

Scores are calculated using scoring algorithm version 2.

10 patients were not included in the analysis set since in REAL 4 in some countries PRO evaluation was not done due to missing translation of the questionnaires.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
 08SEP2023:11:25:32 - tnumsummeta.sas/ttbsumfasmata.txt

169: REAL 3 and REAL 4 - matrix of interaction terms p-values

	Visit	Age	Sex	Region
Height SDS (no unit)	Visit 7 (Week 52)	0.7488	0.4684	0.0928
Height velocity (cm/year)	Visit 7 (Week 52)	0.7903	0.7953	0.3701
Height velocity SDS (no unit)	Visit 7 (Week 52)	0.9866	0.7429	0.5448
TB-CGHD-0 Emotional Score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.9145	0.1395	0.6212
TB-CGHD-0 Emotional Score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.8023	0.8301	0.6521
TB-CGHD-0 Interference Score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.2186	0.4741	0.2478
TB-CGHD-0 Interference Score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.5706	0.3071	0.9192
TB-CGHD-0 Physical Score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.5220	0.8170	0.1253
TB-CGHD-0 Physical Score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.6558	0.2761	0.3003
TB-CGHD-0 - overall Score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.7056	0.3715	0.3047
TB-CGHD-0 - overall Score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.8063	0.3024	0.5638
TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	0.5561	0.2439	0.5096
TRIM-CGHD-0 emotional well-being (score)	Visit 7 (Week 52)	0.4302	0.4924	0.2354
TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)	Visit 5 (Week 26)	0.8517	0.8163	0.1531
TRIM-CGHD-0 physical functioning (score)	Visit 7 (Week 52)	0.2344	0.7058	0.0710
TRIM-CGHD-0 social well-being (score)	Visit 5 (Week 26)	0.2810	0.9217	0.0823
TRIM-CGHD-0 social well-being (score)	Visit 7 (Week 52)	0.2449	0.6505	0.5722
TRIM-CGHD-0 total score (score)	Visit 5 (Week 26)	0.4908	0.7923	0.7426
TRIM-CGHD-0 total score (score)	Visit 7 (Week 52)	0.6051	0.7298	0.9874

GHD: Growth hormone deficiency

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_amnog_part_d2_20230908_er
08SEP2023:11:25:24 - tconendpvalmeta.sas/tconendpvalmeta.txt