

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Somapacitan (Sogroya<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 4 B**

*Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel  
(AGHD)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	13
4.2 Methodik .....	23
4.2.1 Fragestellung .....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	108
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT .....	112
4.3.1.3.1.1 Veränderungen der Körperzusammensetzung – RCT .....	116

4.3.1.3.1.2	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9) – RCT .....	119
4.3.1.3.1.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	129
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	141
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	147
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	147
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	147
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	147
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	148
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	148
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	148
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	151
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	151
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	151
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	151
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	152
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	153
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	153
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	154
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	154
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	154
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	156
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	157
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	157
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	158
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	166
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	166
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	166
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	166
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	166
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	167
4.6	Referenzliste.....	168
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>175</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>180</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>182</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>183</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>194</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>233</b>
<b>Anhang 4-G: Ergänzende Analysen .....</b>	<b>260</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	26
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika, die in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP erhoben wurden .....	36
Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden .....	37
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS) .....	71
Tabelle 4-12: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS).....	74
Tabelle 4-13: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS).....	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS) .....	79
Tabelle 4-15: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS).....	81
Tabelle 4-16: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS).....	81
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL JP, FAS) .....	82
Tabelle 4-18: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL JP, FAS).....	83
Tabelle 4-19: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL JP, FAS).....	84
Tabelle 4-20: Anfangsdosen für Somapacitan bzw. Norditropin® in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP .....	95

Tabelle 4-21: Dosistitrationsalgorithmus in der Studie REAL 1 .....	96
Tabelle 4-22: Dosistitrationsalgorithmus in den Studien REAL 2 und REAL JP .....	97
Tabelle 4-23: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL 1 .....	98
Tabelle 4-24: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL 2 .....	99
Tabelle 4-25: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL JP.....	99
Tabelle 4-26: IGF-1 SDS im Somapacitan-Arm in der Titrationsphase .....	100
Tabelle 4-27: Anteil der Patienten je Subpopulation der Somapacitan-Gruppe, die ein IGF-1 SDS > 0 erreichten – Hauptphase der Studie REAL 1 (REAL 1 Main) .....	103
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-29: Patientenverteilung hinsichtlich des Stratifizierungsfaktors Geschlecht in der gesamten Somapacitan-Gruppe bzw. bei einer Teilpopulation der Somapacitan-Gruppe, die zum Ende der Dosistitration ein IGF-1 SDS > 0 erreichten –Studien REAL 1 und REAL 2 .....	111
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ .....	116
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung der Körperzusammensetzung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „TSQM-9“ .....	119
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „TSQM-9“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des TSQM-9 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Änderung in den Domänenscores des TSQM-9 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Domänenscores des TSQM-9 (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Domänenscores des TSQM-9 (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ .....	129
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	137
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-48: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	142
Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Geschlecht und Östrogenstatus, Alter und dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels je Endpunkt für die Studie REAL JP .....	144
Tabelle 4-50 Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	148
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	149
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	149
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	150
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	152
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	153
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	153
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	153
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	155
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166
Tabelle 4-63: Suchstrategie für RCT in Medline .....	176
Tabelle 4-64: Suchstrategie für RCT in EMBASE .....	177
Tabelle 4-65: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	178
Tabelle 4-66: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	180
Tabelle 4-67: Liste der ausgeschlossenen Studien .....	183

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 1.....	195
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 2.....	213
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL JP.....	224
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 1 .....	234
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 2 .....	239
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL JP .....	243

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie REAL 1.....	87
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie REAL 2.....	88
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie REAL JP.....	88
Abbildung 4-5: Zeitlicher Ablauf der Dosistitration in der Hauptphase der Studie REAL 1.....	95
Abbildung 4-6: Empirische Verteilung des IGF-1 SDS zu Woche 34 in der Studie REAL 1 .....	110
Abbildung 4-7: Ergebnisse des Domänenscore „Effectiveness“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS); .....	125
Abbildung 4-8: Ergebnisse des Domänenscore „Convenience“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS); .....	125
Abbildung 4-9: Ergebnisse des Domänenscore „Global satisfaction“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS); .....	126
Abbildung 4-10: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 1 .....	212
Abbildung 4-11: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 2 .....	223
Abbildung 4-12: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL JP .....	232

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i> )
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i> )
AO-AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit Beginn im Erwachsenenalter (engl.: <i>adult-onset adult growth hormone deficiency</i> )
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
CO-AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit Beginn im Kindesalter (engl.: <i>childhood-onset adult growth hormone deficiency</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
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl.: <i>dual energy X-ray absorptiometry</i> )
EC	Europäische Kommission
eCRF	elektronischer Prüfbogen (engl.: <i>electronic case report form</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<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

GH	Wachstumshormon (engl.: <i>growth hormone</i> )
GHRH	Wachstumshormon-Releasing Hormon (engl.: <i>growth hormone releasing hormone</i> )
GHRP-2	<i>Growth Hormone Releasing Peptide 2</i>
hGH	humanes Wachstumshormon (engl.: <i>human growth hormone</i> )
HypoCCS	<i>Hypopituitary control and complications study</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
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV/WRS	<i>Interactive video/web response system</i>
KI	Konfidenzintervall
LPLV	<i>Last patient last visit</i>
LS	Kleinste-Quadrate-Methode (engl.: <i>Least squares</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (engl.: <i>nonalcoholic fatty liver disease</i> )
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
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>
SAT	subkutanes Fettgewebe (engl.: <i>subcutaneous adipose tissue</i> )
s.c.	subkutan

SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> )
SDS	<i>standard deviation score</i>
SE	Standardfehler (engl.: <i>standard error</i> )
SF-36	<i>Short Form-36</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
TAT	Gesamtfettgewebe (engl.: <i>total adipose tissue</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TRIM-AGHD	<i>Treatment Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency</i>
TSQM-9	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - 9 items</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VAT	Viszerales Fettgewebe (engl.: <i>visceral adipose tissue</i> )
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD) und dient der Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Somapacitan bei der Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel 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 der offenen, multizentrischen randomisierten kontrollierten Phase 3-Studie REAL JP, die an japanischen Studienzentren durchgeführt worden ist, herangezogen.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zwei weitere zulassungsbegründende Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die REAL 1 und REAL 2, identifiziert. Eine weitergehende Prüfung ergab jedoch, dass die Studien REAL 1 und REAL 2 das Einschlusskriterium E2 hinsichtlich der Prüfintervention nicht erfüllen, da ein beträchtlicher Anteil der

Patienten innerhalb der zeitlich begrenzten Dosistitration den durch die Fachinformation von Somapacitan vorgegebenen Zielbereich für die Dosistitration (*insulin-like growth factor 1 (IGF-1)*-Spiegel in Form des *IGF-1 standard deviation score (SDS)* zwischen 0 und +2) nicht erreicht hatte (Tabelle 4-26). Diese Patienten wurden gemäß Studienprotokoll dennoch in die feste Dosierungsphase überführt und führten die Behandlung unter der letzten Dosierung als Erhaltungsdosis fort. Gemäß Fachinformation hätte die Dosistitration für diese Patienten bis zum Erreichen des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS zwischen 0 und +2) oder zur Vollendung der 12-monatigen Titrationsfrist fortgesetzt werden müssen. Bei diesen Patienten erfolgte die Anwendung von Somapacitan demnach nicht zulassungskonform und nach Aussagen der Zulassungsbehörde *European Medicines Agency (EMA)* wurde eine unzureichende Somapacitan-Dosis verabreicht [5]. Da davon auszugehen ist, dass in der klinischen Versorgung die Dosistitration bei diesen Patienten für eine optimale Dosiseinstellung über einen längeren Therapiezeitraum fortgesetzt werden würde, lassen sich die an diesen Patienten gewonnenen Erkenntnisse nur eingeschränkt auf die tatsächliche Therapiesituation übertragen und sind für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Eine ausführliche Charakterisierung dieser Studien sowie eine detaillierte Begründung für deren Ausschluss werden in Abschnitt 4.3.1.2 präsentiert. Auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung dieser Studien im Dossier wird verzichtet (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

In der Studie REAL JP haben mindestens 80 % der Patienten der Somapacitan-Gruppe den altersangepassten oberen Referenzbereich des IGF-1 SDS im Rahmen der 20-wöchigen Dosistitration erreicht, so dass die Ergebnisse der REAL JP zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet sind.

### **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 Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen [6]. Die Patientenpopulation entspricht der in der Fachinformation definierten und im vorliegenden Modul 4 B untersuchten Zielpopulation von Somapacitan:

- Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel

#### ***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 im Fertigpen zugelassen und wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen

Tageszeit subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel, das Gesäß oder die Oberarme injiziert. Die Anfangsdosis von Somapacitan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel ist in Abhängigkeit vom Alter, von der Vortherapie und bei Frauen in Abhängigkeit von der Einnahme von Östrogenen zu wählen und liegt bei 1 mg – 4 mg pro Woche [1]. Die Somapacitan-Dosis muss für jeden Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel individuell angepasst werden [1]. Die Dosis sollte in Abständen von 2 – 4 Wochen, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg bis zu einer maximalen Dosis von 8 mg pro Woche erhöht werden. Als Kontrollwert zur Dosisfindung dient der IGF-1-Spiegel (in Form des IGF-1 SDS) im Serum. Es wird angestrebt, einen IGF-1 SDS-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Wenn dieser Zielbereich nicht innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden kann oder der Patient nicht das gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden [1].

### ***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 täglichen 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 eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen zugelassen [1]. Die Dosis von Norditropin® wird vom Arzt festgelegt und muss entsprechend dem individuellen klinischen und biochemischen Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Als Anfangsdosis bei Erwachsenen mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit (im Englischen bezeichnet als „*childhood-onset adult growth hormone deficiency*“) wird eine Gabe von 0,2 – 0,5 mg/Tag, bei Erwachsenen mit Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter (im Englischen bezeichnet als „*adult-onset adult growth hormone deficiency*“) von 0,1 – 0,3 mg/Tag empfohlen. Die Dosis sollte in monatlichen Intervallen erhöht werden, in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und Auftreten von Nebenwirkungen. Der IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden [1].

### ***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 [7, 8]. 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 die Ergebnisse der Studie REAL JP herangezogen.

### **Studienbeschreibung**

Die Studie REAL JP ist eine multizentrische, randomisierte und aktiv kontrollierte, offene Phase 3a-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Therapiezufriedenheit bei japanischen Patienten im Alter von 18 bis 79 Jahren mit Wachstumshormonmangel und Vortherapie mit humanem Wachstumshormon (engl.: *human growth hormone*, hGH), die mit einmal wöchentlich subkutan angewendetem Somapacitan im Vergleich zu einmal täglich subkutan angewendetem Norditropin® behandelt wurden. Sowohl die Diagnosestellung als auch die erstmalige Aufnahme der Behandlung mit humanem Wachstumshormon musste zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 180 Tage zurückliegen. Bestehende Hormonersatztherapien gegen andere Hormondefizienzen mussten seit mindestens 90 Tagen vor der Randomisierung stabil eingestellt und angemessen sein.

Zu Studienbeginn wurden 62 Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel im Verhältnis 3:1 auf die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan (N = 46) oder die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® (N = 16) randomisiert und für insgesamt 52 Wochen behandelt. Die Randomisierung war nach Geschlecht (Frauen oder Männer) stratifiziert. Die Behandlungsphase umfasste eine 20-wöchige Dosistitration und eine anschließende 32-wöchige Erhaltungsphase mit fester Dosierung, gefolgt von einer einwöchigen Washout-Phase. Die Dosis wurde in einer 20-wöchigen Titration mit regelhaft insgesamt fünf IGF-1 SDS-abhängigen Dosisanpassungen zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 auftitriert. Nach Ablauf der 20 Wochen wurde die Behandlung unter der letzten verabreichten Dosierung bis zum Ende der Behandlungsphase fortgeführt. Zur Bestimmung des jeweils nächsten Titrationsschrittes wurden drei Wochen und drei Tage nach der letzten Dosisanpassung der IGF-1 SDS gemessen und die Dosisänderung anhand eines prädefinierten Titrationsalgorithmus ermittelt (siehe Tabelle 4-22).

Die Patientencharakteristika zu Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen der REAL JP insgesamt ausgeglichen. Das Durchschnittsalter in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe betrug 54,1 bzw. 49,3 Jahre. Der Frauenanteil lag bei 47,8 % in der Somapacitan- und 43,8 % in der Norditropin®-Gruppe. Bei der Mehrheit der Patienten (Somapacitan: 80,4 %; Norditropin®: 87,5 %) trat der Wachstumshormonmangel erstmalig im Erwachsenenalter auf.

Die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe betrug 52,6 Wochen bzw. 50,5 Wochen. Die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer in beiden Gruppen lag bei jeweils 51,5 Wochen bzw. 48,4 Wochen.

Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Ende der Behandlungsphase (nach 52 Wochen) der REAL JP-Studie präsentiert. Es waren keine Interimsanalysen geplant.

### **Aussagekraft der Nachweise**

Die Studie REAL JP ist eine qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studie, die der zweithöchsten Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib) entspricht. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein webbasiertes Randomisierungssystem (*interactive web response system*, IWRS) verwendet, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Auf Studienebene kann eine relevante Verzerrung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie REAL JP auf Studienebene als niedrig bewertet. Auf Endpunktebene besteht aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für alle patientenberichteten Ergebnisse. Hierunter fallen die Endpunkte „*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 Items (TSQM-9)*“ und „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die sich definitionsgemäß aufgrund der Schwere objektiv erfassen lassen). Für den objektiv erfassten Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ führt eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, so dass dieser Endpunkt trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotential aufweist.

Aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials in patientenberichteten Endpunkten wird die qualitative Ergebnissicherheit von patientenberichteten Endpunkten als **mäßig** eingestuft. Andere Ergebnisse der Studie REAL JP weisen trotz des offenen Studiendesigns eine **hohe** qualitative Ergebnissicherheit auf.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität***

Im Verlauf der Studie REAL JP sind in keiner der Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Dabei ist zu bedenken, dass die Studie REAL JP in Bezug auf die statistische Power nicht dafür ausgelegt war, einen Behandlungsunterschied hinsichtlich der Mortalität zu untersuchen. Obwohl eine Hypophyseninsuffizienz bei Erwachsenen mit erhöhter kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Mortalität assoziiert ist [9-15] und unter der Wachstumshormon-Substitutionstherapie eine reduzierte Übersterblichkeit beobachtet wurde [14, 16], gestaltet sich in dieser Indikation der Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Mortalität grundsätzlich als schwierig. Einerseits ist der Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen eine seltene und nicht rapide zum Tod führende Erkrankung, andererseits bestehen aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormon-Ersatztherapie keine relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Wachstumshormonpräparaten, die einen messbaren Effekt auf die Mortalität der Patienten erwarten ließen.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität***

In der Nutzenkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ betrachtet.

#### *Veränderungen der Körperzusammensetzung*

Ein typischer Ausdruck der Morbidität bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sind Veränderungen der Körperzusammensetzung, insbesondere eine Zunahme der Körperfettmasse besonders in der zentralen Körperregion.

Zur Beurteilung der Veränderungen der Körperzusammensetzung in der Studie REAL JP wurden Änderungen in der Querschnittsfläche des Gesamtfettgewebes (engl.: *total adipose*

tissue, TAT), des subkutanen Fettgewebes (engl.: *subcutaneous adipose tissue*, SAT) und des viszeralen Fettgewebes (engl.: *visceral adipose tissue*, VAT) mittels quantitativer Computertomografie (CT) analysiert.

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

Die Ergebnisse des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ zeigen eine mindestens gleich gute Wirksamkeit von Somapacitan gegenüber Norditropin® hinsichtlich der Reduktion des Körperfetts in diversen Kompartimenten bei einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse des Fragebogens TSQM-9 herangezogen.

#### *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items*

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation wurde mit dem patientenberichteten Fragebogen TSQM-9 gemessen. Der TSQM-9 untersucht die von Patienten subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit (Domäne „Effectiveness“) und Anwendungsfreundlichkeit (Domäne „Convenience“) der Therapie sowie die Gesamtzufriedenheit (Domäne „Global satisfaction“) der Patienten mit der Therapie. Die Auswertungen des Endpunkts umfassen sowohl Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 als auch Responderanalysen unter Verwendung der Responseschwelle von 15 Punkten (entsprechend einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite). Ein höherer Score bedeutet eine höhere Patientenzufriedenheit.

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

In der Domäne „Convenience“ fiel der Anstieg des Scores in der Somapacitan-Gruppe deutlich höher aus als in der Norditropin®-Gruppe. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Änderung von Baseline bis Woche 52 (MWD: 6,79 [-1,04; 14,61];  $p = 0,0877$ ) erreichte zwar keine statistische Signifikanz, jedoch wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil von Respondern mit einer relevanten Verbesserung um 15 Punkte

(entsprechend 15 % der Skalenspannweite) in der Somapacitan-Gruppe beobachtet (**RR: 3,65 [0,96; 13,87]; p = 0,0221**).

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

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

Die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan spiegelt sich auch in einer tendenziell höheren Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz in der Studie REAL JP sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, allerdings war der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm (97,8 %) höher als im Norditropin®-Arm (81,3 %).

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan in der Nutzenkategorie Sicherheit liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die im Studienverlauf der REAL JP aufgetreten waren, vor.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

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

In der Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Norditropin® hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE (RR: 1,36 [0,97; 1,91]; p = 0,0114), allerdings blieb die Rate der UE in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Somapacitan: 309,8 UE/100 Patientenjahre; Norditropin®: 312,7 UE/100 Patientenjahre). Auch die Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE nach vermuteter Kausalität zeigt, dass nur wenige

UE im vermuteten ursächlichen Zusammenhang mit dem jeweiligen Prüfpräparat aufgetreten sind und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestehen (RR: 0,81 [0,24; 2,77];  $p = 0,7543$ ). Damit ist der festgestellte Unterschied mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig entstanden.

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

Auf Ebene der SOC und PT betrachtet, handelte es sich bei den häufigsten UE um respiratorische Infekte (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und PT „Nasopharyngitis“). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (zugunsten von Somapacitan) wurde lediglich in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR: 0,28 [0,09; 0,91];  $p = 0,0300$ ) und der untergeordneten PT „Ausschlag“ (RR: 0,05 [0,00; 0,95];  $p = 0,0044$ ) festgestellt.

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

Zusammenfassend zeigten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie REAL JP sowohl in den Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil und eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit für Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup>. Die meisten in der Studie REAL JP beobachteten UE waren nicht therapiebedingt (z.B. respiratorische Infekte), zeigten ein ähnliches Muster und hatten keinen Einfluss auf die Therapiefortführung bei den betroffenen Patienten.

### ***Subgruppenanalysen***

Für keinen der untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Alter ( $\leq 60$  Jahre/ $> 60$  Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), Einsatz oraler Östrogene (Frauen ohne orale Östrogentherapie/Frauen unter oraler Östrogentherapie/Männer) sowie erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels (Kindesalter/Erwachsenenalter) wurden statistisch signifikante Interaktionsterme festgestellt.

### ***Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Studie REAL JP grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der derzeitige Therapiestandard zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen, das einmal tägliche Wachstumshormon, gilt als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie. Die Notwendigkeit täglicher Injektionen im Rahmen einer Wachstumshormon-Ersatztherapie summiert sich über Jahre zu einer erheblichen Therapiebelastung und führt oft zur Therapiemüdigkeit, einer geringen Therapietreue und kann den langfristigen Behandlungserfolg negativ beeinflussen. Der therapeutische Bedarf in der vorliegenden Indikation besteht primär in einer Reduktion der Therapiebelastung und der Herausforderung, den Behandlungserfolg über viele Jahre der Therapie aufrechtzuerhalten.

Somapacitan ist das einzige für Erwachsene mit Wachstumshormonmangel zugelassene Wachstumshormon-Präparat mit einer einmal wöchentlichen Dosierfrequenz und ermöglicht den Patienten **bei gleichbleibender Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) einzusparen**. Damit adressiert Somapacitan direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation und trägt maßgeblich zu dessen Deckung bei.

Diese erhebliche Reduktion der Injektionsfrequenz spiegelt sich in der Studie REAL JP in einer konsistent höheren Zufriedenheit (gemessen mit dem TSQM-9) der Patienten mit der Somapacitan-Therapie gegenüber Norditropin® wider und entspricht einem patientenrelevanten Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität im Sinne der AM-NutzenV. Aufgrund der geringen statistischen Power der Studie REAL JP ließ sich, trotz konsistenter numerischer Vorteile für Somapacitan in allen Domänen, nur in der Domäne „Convenience“ des TSQM-9 ein statistisch signifikanter Vorteil nachweisen. Allerdings ließ die Breite des Konfidenzintervalls des relativen Effektschätzers die Quantifizierung eines Zusatznutzens über inferenzstatistische Schwellenwerte nicht zu. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit der Somapacitan-Behandlung mindestens genauso zufrieden sind wie mit dem einmal täglichen Norditropin® und die Wirksamkeit von Somapacitan als mindestens gleichwertig beurteilen. Jedoch wird Somapacitan als wesentlich einfacher zu verabreichen und anwenderfreundlicher wahrgenommen als das einmal täglich anzuwendende Norditropin®. Die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan spiegelt sich auch in einer tendenziell höheren Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz in der Studie REAL JP sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, allerdings war der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm (97,8 %) höher als im Norditropin®-Arm (81,3 %).

Diese versorgungsrelevanten Vorteile gegenüber einmal täglichen Wachstumshormonpräparaten lassen langfristig positive Versorgungseffekte in der Therapie des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen erwarten. Die EMA hat die genannten Vorteile von Somapacitan als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die

Patientenversorgung zu leisten [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].

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

## 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<sup>®</sup>) 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 B: Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD) und dient der Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Somapacitan bei der Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel 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:

Patientenpopulation: Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel. 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 liegt die zur Behandlung von Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel empfohlene Startdosis bei 1 mg – 4 mg pro Woche und muss für jeden Patienten individuell angepasst werden. Der IGF-1-Spiegel im Serum in Form des IGF-1 SDS kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Es wird angestrebt, den IGF-1 SDS innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen [1].

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.[1]

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 4-1 dargestellt und begründet. Als zusätzliches Kriterium für die Auswahl von Studien wurden der Publikationstyp sowie die Publikationssprache aufgenommen (siehe Tabelle 4-1). Dadurch soll eine angemessene Beurteilung der Validität der verwendeten Methodik und Ergebnissicherheit sichergestellt werden.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel (AGHD)	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Somapacitan in der zugelassenen Dosierung und Anwendung	A2	Andere Prüfintervention als E2
Vergleichstherapie <sup>a</sup>	E3	nicht zutreffend	A3	nicht zutreffend
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie: Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
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
Publikationssprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
<p>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. AGHD: Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: <i>adult growth hormone deficiency</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

## **Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien**

### ***Population (E1/A1)***

Somapacitan ist zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel zugelassen [1]. Die Patientenpopulation entspricht der in der Fachinformation definierten und im vorliegenden Modul 4 B untersuchten Zielpopulation von Somapacitan:

- Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel

### ***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 Fertigen zugelassen und wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel, das Gesäß oder die Oberarme injiziert. Die Anfangsdosis von Somapacitan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel ist in Abhängigkeit vom Alter, von der Vortherapie und bei Frauen in Abhängigkeit von der Einnahme von Östrogenen zu wählen und liegt bei 1 mg – 4 mg pro Woche [1]. Die Somapacitan-Dosis muss für jeden Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel individuell angepasst werden [1]. Die Dosis sollte in Abständen von 2 – 4 Wochen, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg bis zu einer maximalen Dosis von 8 mg pro Woche erhöht werden. Als Kontrollwert zur Dosisfindung dient der IGF-1-Spiegel (in Form des IGF-1 SDS) im Serum. Es wird angestrebt, einen IGF-1 SDS-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Wenn dieser Zielbereich nicht innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden kann oder der Patient nicht das gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden [1].

### ***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 täglichen verabreichten rekombinanten Wachstumshormon (Somatropin) 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 eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen zugelassen [1]. Die Dosis von Norditropin® wird vom Arzt festgelegt und muss entsprechend dem individuellen klinischen und biochemischen Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Als Anfangsdosis bei Erwachsenen mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit wird eine Gabe von 0,2 – 0,5 mg/Tag, bei Erwachsenen mit Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter von 0,1 – 0,3 mg/Tag empfohlen. Die Dosis sollte in monatlichen Intervallen erhöht werden, in

Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und Auftreten von Nebenwirkungen. Der IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden [1].

#### ***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 [7, 8]. 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 [17]. 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/arsneimittel-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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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

---

<sup>1</sup> 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

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 als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

*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 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 der für die Nutzenbewertung von Somapacitan bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel relevanten Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP wurden die in Tabelle 4-2 genannten Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Die Darstellung der Patientencharakteristika findet in Abschnitt 4.3.1.2.1 statt.

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika, die in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP erhoben wurden

<b>Patientencharakteristika</b>
Alter (Jahre) und Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
Geschlecht (Frauen, Männer)
Frauen auf oraler Östrogentherapie (ja, nein)
Ethnizität (Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Nicht Latino, Nicht berichtet)
Bevölkerungsgruppe (Andere, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, Weiß, Nicht berichtet)
Länder <sup>a</sup>
Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Kindes- bzw. Erwachsenenalter, ggf. differenziert nach Ursache)
Körperhöhe (m)
Körpergewicht (kg)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )
Taillenumfang (cm) <sup>b</sup>
Diabetes mellitus-Status <sup>c</sup> (diabetisch, nicht diabetisch)
IGF-1 SDS zu Baseline
Dauer (Jahre) <sup>d</sup> und Dosis (mg) <sup>e</sup> der Somatropin-Vortherapie
Zeit seit der Diagnose des Wachstumshormonmangels <sup>d</sup>
Häufigste Begleitmedikationen (bei mind. 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)
Häufigste Begleiterkrankungen (bei mind. 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)
a: in REAL JP nicht erhoben, da Studie ausschließlich in japanischen Studienzentren durchgeführt wurde b: nur in der Studie REAL 1 erhoben c: in REAL JP nicht erhoben, da Diabetes mellitus-Diagnose gemäß Studienprotokoll als Ausschlusskriterium der Studie definiert war. d: nur in der Studie REAL JP e: nur in den Studien REAL 2 und REAL JP erhoben IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; SDS: <i>standard deviation score</i>

### **Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte**

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Wie unter Abschnitt 4.3.1.3 ausführlich beschrieben, entsprechen die Studien REAL 1 und REAL 2 nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung an die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens, da aufgrund der nicht zulassungskonformen Titration von Somapacitan das Einschlusskriterium hinsichtlich der Intervention bei > 20 % der Somapacitan-behandelten Patienten nicht erfüllt ist. Folglich sind die Studien REAL 1 und REAL 2 für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan nicht geeignet. Wie im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben, wird auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung dieser beiden Studien im Nutzendossier verzichtet.

In der Studie REAL JP erfolgte die Anwendung von Somapacitan bei  $\geq 80\%$  der Patienten zulassungskonform. Die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasst daher nur die Studie REAL JP (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Folglich werden nur Endpunkte bewertet, zu denen in der Studie REAL JP Ergebnisse berichtet worden sind.

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 der bewertungsrelevanten Studie REAL JP im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Nutzendimension	Endpunkt
Mortalität	_ <sup>a</sup>
Morbidität	Veränderungen der Körperzusammensetzung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9)
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• Tödliche UE</li> <li>• Reaktionen an der Einstichstelle</li> </ul>
<p>a: Mortalität war kein Zielkriterium der Studie REAL JP, jedoch wurden in der Studie aufgetretene 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).</p> <p>b: UE werden gemäß den Anforderungen der Modulvorlage dargestellt.</p> <p>TSQM-9: <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - 9 items</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;</p>	

### Mortalität

Mortalität war kein Zielkriterium der Studie REAL JP und wurde nicht als ein Endpunkt definiert. Allerdings 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

### *Veränderungen der Körperzusammensetzung*

#### *Patientenrelevanz*

Ein typischer Ausdruck der Morbidität bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel sind Änderungen der Körperzusammensetzung. Dabei kommt es zu einer Zunahme der Körperfettmasse bei gleichzeitiger Abnahme der fettfreien Körpermasse. Das Körperfett lagert sich verstärkt in der zentralen Körperregion an, insbesondere in Ansammlungen von viszeralem Fett und Körperstammfett und führt zu einer abdominellen Fettsucht [18]. Dabei schließt ein normaler Body-Mass-Index das Vorliegen einer abdominellen Fettsucht nicht aus [19].

Abdominelle Fettsucht führt zu überhöhten Nüchtern-Insulinspiegeln und einer Insulinresistenz [20]. Eine abnorme Körperfettverteilung und ein größerer Bauchumfang bedingen nachweislich ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus [21]. Entsprechend ist die Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus bei therapienaiven Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [22]. Erhöhtes viszerales Fett ist als Risikofaktor für die Entwicklung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (engl.: *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) identifiziert, deren Prävalenz bei Patienten mit Wachstumshormonmangel gegenüber alters-, geschlechts- und BMI-adjustierten Kontrollen nachweislich erhöht ist [23].

Abdominelle Fettsucht stellt zudem einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar [24-26], während Veränderungen der abdominellen Fettsucht eine direkte Veränderung des kardiovaskulären Risikos widerspiegeln [26]. So zeigte eine Studie mit mehr als 360 000 Probanden, dass eine Zunahme des Taillenumfangs um 5 cm bei Männern und Frauen mit einem um 17 % bzw. 13 % höheren Sterberisiko verbunden war [27].

Eines der primären Therapieziele der Wachstumshormon-Ersatztherapie im Erwachsenenalter ist die Umkehr der pathologischen Veränderungen der Körperzusammensetzung in Folge des Wachstumshormonmangels. In klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Substitution des fehlenden endogenen Wachstumshormons bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel zu einer signifikanten Reduktion von viszeralem Fett bei gleichzeitigem Anstieg der fettfreien Körpermasse führt [28-31].

Positive Veränderungen der Körperzusammensetzung spiegeln direkt eine „Verbesserung des Gesundheitszustands“ der Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel wider und entsprechen damit einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt eines Arzneimittels im Sinne von § 3 Absatz 1 VerfO.

#### *Operationalisierung*

Die Veränderung der Körperzusammensetzung in der Studie REAL JP wurde mittels Computertomografie (CT) analysiert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) und zu Woche 51 + 4 Tage wurde quantitative CT

durchgeführt, um die Querschnittsfläche des Gesamtfettgewebes (TAT), des subkutanen Fettgewebes (SAT) und des viszeralen Fettgewebes (VAT) zu messen. Die CT-Aufnahmen wurden als axialer Schnitt an der Bandscheibenposition L4/L5 durchgeführt. Die erste Erhebung konnte anstatt zum Zeitpunkt der Randomisierung auch zur Screening-Visite stattfinden, sofern dies zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung an der Studie erforderlich war.

Die Auswertung des Endpunkts Veränderungen der Körperzusammensetzung umfasst den Vergleich hinsichtlich der Änderung der Querschnittsfläche der verschiedenen Fettkompartimente TAT, SAT und VAT bis Woche 52 zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

#### *Validität*

Die quantitative CT ist eine etablierte und valide Methode zur Untersuchung des Effekts von Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung [20]. Aufgrund der Operationalisierung ist dieser Endpunkt daher als valide anzusehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 Items***

##### *Patientenrelevanz*

Die Wachstumshormon-Ersatztherapie beeinflusst den Alltag der Patienten erheblich. Obwohl die Therapie durch flüssige Formulierungen und die Verfügbarkeit von Fertigsens vereinfacht wurde, stellt die fast lebenslange Notwendigkeit täglicher Injektionen weiterhin eine enorme Belastung für die betroffenen Patienten dar und birgt das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten maßgeblich zu beeinträchtigen. Viele Patienten empfinden die täglichen Injektionen als schmerzhaft und belastend [3, 32]. In der Folge kommt es oft zu Therapiemüdigkeit, einer geringen Therapietreue und einer unzureichenden Nutzung des therapeutischen Potenzials. Außerdem kann eine geringe Therapietreue nicht nur den langfristigen Therapieerfolg erheblich beeinträchtigen, sondern auch zu zusätzlichen Kosten im Gesundheitswesen führen [33-35]. Die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Medikation wirkt sich nachweislich auf therapiebezogene Verhaltensweisen aus, z. B. auf die Wahrscheinlichkeit, dass sie ihre Medikamente weiterhin einnehmen, dass sie diese richtig anwenden und dass sie sich an das Behandlungsschema halten [36]. Vor dem Hintergrund der hohen Therapiebelastung bei Wachstumshormonmangel wird einer objektiv messbaren Verbesserung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation, gemessen mit dem patientenberichteten Fragebogen *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 Items* (TSQM-9), ein hoher Stellenwert beigemessen. Eine höhere Zufriedenheit mit der Therapie entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist damit als patientenrelevant im Sinne der AM-NutzenV anzusehen. Außerdem kann eine höhere Zufriedenheit der Patienten mit der verabreichten Medikation zu einer verbesserten Therapietreue und langfristig zu -positiveren Behandlungsergebnissen führen. Deshalb wird der Endpunkt TSQM-9 als ein patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie gesundheitsbezogene

Lebensqualität betrachtet und für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan herangezogen.

### *Operationalisierung*

Der TSQM-9 ist ein verlässliches und valides generisches Instrument, das insgesamt neun Items in den drei Domänen Wirksamkeit des Medikaments (Domäne „Effectiveness“), Anwenderfreundlichkeit des Medikaments (Domäne „Convenience“) und Gesamtzufriedenheit mit der Therapie (Domäne „Global satisfaction“) umfasst [36]. Der TSQM-9 entspricht einer verkürzten Version des TSQM Version 1.4-Fragebogens, welcher zur Beurteilung der Therapiezufriedenheit bei diversen chronischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt wird, ohne die fünf Items der Domäne Nebenwirkungen zu enthalten [36, 37]. Diese Weiterentwicklung wurde unternommen, da sich gezeigt hatte, dass die Domäne Nebenwirkungen mit der Erhebung der Nebenwirkungen in klinischen Studien interferieren und zu einer Änderung der verabreichten Behandlung durch den behandelnden Arzt führen kann [36].

Die neun Items des TSQM-9 werden jeweils auf einer 5- oder 7-Punkte-Skala durch den Patienten bewertet [36]. Für jede der drei Domänen berechnet sich ein Summenscore, der auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben wird. Ein höherer Score bedeutet eine höhere Patientenzufriedenheit.

Der TSQM-9 wurde in der Studie REAL JP zum Zeitpunkt der Randomisierung und bei den Visiten zu Woche 33 und Woche 52 erhoben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung haben Patienten ihre Zufriedenheit mit der Vortherapie bewertet, da noch keine Studienmedikation verabreicht worden ist. Der Fragebogen musste vom Patienten selbst und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt werden. Schriftliche Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens wurden den Patienten zur Verfügung gestellt. Patienten, die den Fragebogen aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht selbst ausfüllen konnten, durften Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens erhalten. Der ausgefüllte Fragebogen musste noch am selben Tag vom Prüfarzt auf Hinweise zu möglichen UE, Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der Begleitmedikation überprüft werden. Bei der Überprüfung des ausgefüllten Fragebogens sollte der Prüfer den Patienten weder beeinflussen noch zum Inhalt seiner Antworten befragen. Die Überprüfung musste dokumentiert werden. Wenn Angaben im Fragebogen unklar waren, sollte der Patient hierzu befragt werden und eine Schlussfolgerung in der Krankenakte des jeweiligen Patienten festgehalten werden. Änderungen am Fragebogen durfte nur der Patient selbst vornehmen. Es sollte immer darauf geachtet werden, den Patienten nicht zu beeinflussen. Ausgefüllte Fragebögen wurden zur zentralen Dateneingabe in die klinische Datenbank weitergeleitet.

Die Auswertung des Endpunkts im vorliegenden Modul umfasst den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der durchschnittlichen Änderung in den Domänen des TSQM-9 von Baseline bis Woche 52 sowie Responderanalysen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (entspricht 15 Punkten).

### *Validität*

Die Validität des TSQM-9 Fragebogens wurde in einer Studie bestätigt [36, 37]. Die Validierung erfolgte in einer Gruppe von ca. 400 Erwachsenen aus einem Online-Panel, die nach eigener Angabe verschriebene blutdrucksenkende Medikamente einnahmen und zu Beginn der Validierungsstudie und nach einem Zeitraum von 7 bis 14 Tagen erneut befragt wurden [36]. Nach Angaben der Autoren ist der TSQM-9-Fragebogen auch ohne die Domäne Nebenwirkungen konstruktvalid. Die TSQM-9-Domänen wiesen eine hohe interne Konsistenz (Cronbach's Alpha  $\geq 0,84$ ) und eine gute Test-Retest-Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC)  $\geq 0,70$ ) auf. Die TSQM-9-Domänen waren in der Lage mit mittleren bis hohen Effektstärken zwischen Individuen mit geringer, mittlerer und hoher Therapietreue zu unterscheiden. Signifikante Korrelationen mit dem Adhärenzverhalten der Patienten, erhoben mit dem *Morisky Medication Adherence Score* [36], deuteten auf eine Konvergenzvalidität hin.

## **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 [38].

#### *Operationalisierung*

##### Definition eines UE

Ein UE war jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht worden ist. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen. Ein UE konnte jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborbefundes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels zeitlich assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird oder nicht.

Im Sinne dieser Definition werden auch die folgenden Ereignisse als UE erfasst:

- eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,
- ein unerwünschter klinischer Laborwert: Ein klinisch signifikanter, anormaler Laborbefund, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und aufgrund deren Schwere Handlungsbedarf besteht. Handlungsbedarf beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder häufigere Nachbeobachtung des Patienten aufgrund der Anomalität.

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

- bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich solcher, die in Folge der Untersuchungen im Rahmen des Screenings oder anderer Prozeduren vor der Exposition gegenüber der Studienmedikation festgestellt worden sind,
- vorab geplante Eingriffe, es sei denn, die Ursache für den geplanten Eingriff hat sich seit der ersten studienbezogenen Aktivität, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte, verschlechtert.

### Schwerwiegende UE

Zur Identifizierung von SUE wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das unabhängig von der Dosierung:

- im Tode endet,
- lebensbedrohlich ist (als „lebensbedrohlich“ im Sinne dieser Definition ist die tatsächlich aufgetretene Reaktion gemeint, die den Patienten unmittelbar der Gefahr des Todes aussetzt (d.h. dies schließt keine Ereignisse ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären),
- in einer stationären Hospitalisierung oder deren Verlängerung resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient
  - in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes, oder
  - zur Behandlung oder Beobachtung länger als 24 Stunden im Krankenhaus verbleibt.

Die Beurteilung sollte immer einem ärztlichen Urteil unterliegen und im Zweifel eine Kontaktaufnahme zum Krankenhaus als Hospitalisierung bewertet werden. Hospitalisierungen aus administrativen, im Zusammenhang mit der Studie stehenden und sozialen Gründen stellen kein UE dar und sollten daher nicht als UE oder SUE berichtet werden. Krankenhausaufnahmen aufgrund von operativen Eingriffen, die vor Einschluss in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet.

- eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit herbeiführt, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, Funktionen des täglichen Lebens auszuüben zur Folge hat (z. B. wenn ein Ereignis bzw. eine klinische Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder bleibende Veränderung, Beeinträchtigung, Schädigung oder Störung der Körperfunktionen oder -struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität des Patienten nach sich zieht),

- in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler (bei Nachkommen) resultiert.

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar im Tode resultieren, lebensbedrohlich sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als SUE gewertet werden, wenn sie, einem angemessenen ärztlichen Urteil nach, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.

Die folgenden UE müssen immer als SUE im Sinne eines wichtigen medizinischen Ereignisses berichtet werden, wenn keine anderen Kriterien für die Kennzeichnung als schwerwiegend zutreffen:

- Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Krankheitserregers durch die Studienmedikation,
- Risiko einer Leberschädigung, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)  $> 3 \times$  *Upper Limit of Normal* (ULN) und Gesamtbilirubin  $> 2 \times$  ULN, wenn keine alternative Ätiologie vorhanden ist (Hy's Law).

#### Bewertung des Schweregrads und der Kausalität

Unerwünschte Ereignisse wurden nach Schweregraden und nach Kausalität eingeteilt:

- Schweregrade:
  - Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten;
  - Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten;
  - Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel;

Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dass UE mit dem im Studienverlauf höchsten aufgetretenen Schweregrad bzw. als schwerwiegende UE (falls zutreffend) berichtet wurden.

- Kausalität (vermuteter Zusammenhang zwischen einem UE und dem/den betreffenden Prüfpräparat(en)):
  - Wahrscheinlich: Es liegt ein guter Grund und ausreichende Dokumentation vor, um einen kausalen Zusammenhang anzunehmen.
  - Möglich: Ein kausaler Zusammenhang ist naheliegend und kann nicht ausgeschlossen werden.

- Unwahrscheinlich: Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als das Prüfpräparat zurückzuführen.

#### Therapieabbrüche aufgrund von UE

Falls notwendig, durfte das Prüfärzneimittel aus Sicherheitsgründen permanent abgesetzt werden. Wenn ein Patient Symptome berichtete, die vom Patienten selbst oder vom Prüfarzt als inakzeptabel angesehen wurden, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, musste die Behandlung abgebrochen werden. Der primäre Grund für den Behandlungsabbruch musste im eCRF dokumentiert werden. Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten nach Möglichkeit weiterhin die geplanten Visiten einhalten.

#### Anforderungen an die Berichterstattung und Nachbeobachtung von UE

Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL JP mussten alle Ereignisse, welche die Definition eines UE erfüllten, aufgezeichnet und berichtet werden. Dies beinhaltet alle Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode (Woche 53).

Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal über UE befragt. Dies erfolgte beispielweise durch offene Fragen wie „Hatten Sie irgendwelche Probleme seit unserer letzten Kontaktaufnahme?“ Alle UE, die durch den Prüfarzt oder den Patienten selbst erkannt worden sind, mussten durch den Prüfarzt berichtet und bewertet werden.

Alle nicht schwerwiegenden UE mussten bis zur Auflösung des Ereignisses oder bis zum Ende der im Protokoll definierten Nachbeobachtungsdauer bzw. bis zur Klärung aller Fragen nachbeobachtet werden. SUE 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

Auswertungen der UE von besonderem Interesse (UESI) wurden weder im Studienprotokoll prä-spezifiziert noch von den Zulassungsbehörden gefordert. Auf die Darstellung von UESI wird daher verzichtet.

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 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.

Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einer Reaktion an der Einstichstelle analysiert. Die Darstellung von Auswertungen zu den UE „Reaktionen an der Einstichstelle“ 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.

### *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 4.3.1.3.1 dargestellt.

### ***Auswertungspopulationen***

Es wurden zwei Auswertungspopulationen definiert:

Das *full analysis set* (FAS) wurde für die Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten angewendet und schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten hatten. Gemäß Studienprotokoll durften Patienten nur in Ausnahmefällen aus der FAS-Population ausgeschlossen werden. Patienten wurden entsprechend der zugewiesenen Behandlung ausgewertet.

Das *safety analysis set* (SAS) wurde für die Auswertung von Sicherheitsendpunkten angewendet und schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten hatten. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Da in beiden Behandlungsgruppen der Studie REAL JP 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 Veränderungen der Körperzusammensetzung (TAT, SAT und VAT) von Baseline bis Woche 52 wurden mit einer Kovarianzanalyse (engl.: *Analysis of Covariance*, ANCOVA) ausgewertet. Das ANCOVA-Modell beinhaltete die Behandlung, den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels (in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter) und das Geschlecht als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate. Gemäß Studienprotokoll sollten Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 nicht in die Analyse eingehen. Für das vorliegende Modul wurden *post hoc* Analysen durchgeführt, wobei fehlende Werte zu Woche 52 durch den Wert zu Baseline imputiert wurden. Neben der Angabe von deskriptiven Parametern wurde für jede Analyse der Behandlungsunterschied als Mittelwertdifferenz zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall geschätzt. 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 herangezogen. Lag das zum Effektschätzer Hedges'  $g$  korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 bis 0,2), wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt [39].

Die Veränderungen in den TSQM-9-Skalen wurden über alle Erhebungszeitpunkte mit einem *mixed model for repeated measurements* (MMRM) ausgewertet, welches die Behandlung, den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels (in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter) und das Geschlecht als Faktoren sowie den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, um die Variabilität bei wiederholten Messungen eines Patienten zu beschreiben. Aus dem MMRM wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen als Mittelwertdifferenz geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI und der p-Wert berechnet. Es

wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt. Für die Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds wurde auf Hedges'  $g$  zurückgegriffen.

Subgruppenanalysen wurden mit gleicher Methodik wie die korrespondierenden Analysen für die Gesamtpopulation durchgeführt. Auf das Vorliegen einer Subgruppeninteraktion wurde mittels des 2-seitigen F-test getestet. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

### ***Dichotome Endpunkte***

Für dichotome Zielvariablen wurden Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und 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. Ein nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert wurde aus dem auf der Vierfeldertafel durchgeführten Hypothesentest (Barnards exakter Test oder Fishers exakter Test) abgeleitet. Barnards exakter Test wurde angewendet, wenn das Minimum in den Feldern der Vierfeldertafel  $\leq 5$  oder die Summe aller Felder der Vierfeldertafel  $\leq 200$  war. In allen anderen Fällen wurde Fishers exakter Test angewendet. 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 „TSQM-9“ wurden unter Verwendung des 15 %-Responsekriteriums 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 *End of study* (EOS)-Visite definiert. Zusätzlich wurde die mediane

Behandlungsdauer, definiert als Zeit von der ersten bis zur letzten Injektion für Norditropin® bzw. bis zur letzten Injektion plus sechs Tage für Somapacitan, berechnet.

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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> 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

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

Heterogenität<sup>7,5</sup> 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. 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.*

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen ausschließlich die Ergebnisse der Studie REAL JP vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

#### 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.*

Im Studienprotokoll der Studie REAL JP waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für die vorliegende Bewertung wurden *post hoc* nicht durchgeführt.

#### 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

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

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.*

Gemäß Studienprotokoll der Studie REAL JP waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, um die oben genannten 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 ( $\leq 60$  Jahre/ $> 60$  Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Einsatz oraler Östrogene (ja/nein)
- Erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels (Kindes- oder Erwachsenenalter)

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

#### ***Alter***

Die endogene Wachstumshormonsekretion variiert altersabhängig. Nach der Pubertät sinken die Sekretion des endogenen Wachstumshormons und der IGF-1-Serumspiegel im Erwachsenenalter zunehmend ab [19, 40]. Ältere Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel benötigen daher geringere Dosen an rekombinantem Wachstumshormon. Gemäß Fachinformation von Somapacitan kann bei älteren Patienten im Allgemeinen eine niedrigere Dosierung von Somapacitan erforderlich sein [6]. Entsprechend ist bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) eine geringere Anfangsdosis von Somapacitan als bei Erwachsenen im Alter von 18 – 60 Jahren indiziert [6]. Dieser Umstand begründet die Wahl des Trennpunkts von 60 Jahren für die Untersuchung einer Effektmodifikation durch das Alter in der vorliegenden Bewertung.

#### ***Geschlecht und Einsatz oraler Östrogene***

Die Sexualhormone Testosteron und Östrogen zeigen eine gegensätzliche Wechselwirkung mit Wachstumshormon – Testosteron verstärkt die Wirkung des Wachstumshormons, wohingegen Östrogene die Wirkung des Wachstumshormons auf die Produktion von IGF-1 in der Leber abschwächen, so dass Frauen tendenziell weniger empfindlich gegenüber Wachstumshormon sind [41]. Der Bedarf an exogenem Wachstumshormon, um einen vergleichbaren IGF-1-Spiegel zu erreichen, ist bei Frauen größer als bei Männern, und selbst bei höheren Dosen können die Auswirkungen von rekombinantem Wachstumshormon auf die Körperzusammensetzung bei Frauen abgeschwächt sein [15]. Dies gilt umso mehr bei Frauen, die orale Östrogene als Ersatztherapie oder zu Verhütungszwecken einnehmen.

Gemäß Fachinformation von Somapacitan benötigen Frauen, insbesondere bei Einnahme von oralem Östrogen, möglicherweise höhere Dosierungen und eine längere Titrationsphase als Männer [6]. Außerdem wird bei Frauen unter oraler Östrogen Therapie altersunabhängig eine höhere Anfangsdosierung von Somapacitan empfohlen [6]. Aus diesem Grund werden beide Faktoren hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation untersucht.

### ***Erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels***

In Abhängigkeit davon, ob der Wachstumshormonmangel im Kindes- oder Erwachsenenalter erstmalig auftritt, liegen diesem meist unterschiedliche Ätiologien zugrunde. So stellt ein idiopathischer Wachstumshormonmangel die häufigste Ätiologie bei Kindern mit Wachstumshormonmangel dar, tritt aber nur in sehr seltenen Fällen erstmalig im Erwachsenenalter auf [42]. Ursächlich für einen im Erwachsenenalter erstmalig auftretenden Wachstumshormonmangel ist dagegen in den meisten Fällen ein Hypophysen-Adenom [43]. Folglich wird der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels (im Kindes- bzw. Erwachsenenalter) in die Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation ebenfalls einbezogen.

### ***Nicht berücksichtigte Faktoren***

Auf Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere bzw. -stadium wird verzichtet, da es in der Literatur keine etablierten Angaben zur Festlegung verschiedener Schweregrade des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen gibt.

Eine Untersuchung der Zentrums- und Ländereffekte ist nicht zweckmäßig, da die Studie REAL JP nur in Studienzentren in Japan durchgeführt wurde.

### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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 ist<sup>12</sup>.

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). [44-47] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*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).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt die direkt vergleichende RCT REAL JP 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 4-4: 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
NN8640-3947	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Somapacitan Norditropin®
REAL 1 (NN8640-4054)	ja	ja	abgeschlossen	<p>Gesamtstudiendauer: 86 Wochen, davon</p> <p><u>Hauptphase (35 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titration (8 Wochen)</li> <li>• Feste Dosierung (26 Wochen)</li> <li>• Washout* (1 Woche)</li> </ul> <p><u>Extensionsphase (53 Wochen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titration (8 Wochen)</li> <li>• Feste Dosierung (44 Wochen)</li> <li>• Washout* (1 Woche)</li> </ul> <p><i>Datenschnitte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt nach Beendigung der Hauptphase</li> <li>• Finaler Datenschnitt nach Beendigung der Extensionsphase</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde ein verblindeter Zwischenbericht zur Immunogenität erstellt, nachdem 50 Patienten</p>	Somapacitan Placebo Norditropin®

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				der Somapacitan-Gruppe die Hauptphase beendet hatten	
REAL 2 (NN8640-4043)	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtstudiendauer: 27 Wochen, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titration (8 Wochen)</li> <li>• Feste Dosierung (18 Wochen)</li> <li>• Washout* (1 Woche)</li> </ul> Kein Datenschnitt (finale Auswertung zum Studienende)	Somapacitan Norditropin®
REAL JP (NN8640-4244)	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtstudiendauer: 53 Wochen, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titration (20 Wochen)</li> <li>• Feste Dosierung (32 Wochen)</li> <li>• Washout* (1 Woche)</li> </ul> Kein Datenschnitt (finale Auswertung zum Studienende)	Somapacitan Norditropin®
*Während des einwöchigen Washouts wurde keine Studienmedikation verabreicht.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN8640-3947	<b>Ausschlussgrund A6 (Studiendauer):</b> Die Studiendauer ist mit 4 Wochen zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan.
REAL 1 (NN8640-4054)	<b>Ausschlussgrund A2 (Prüfintervention):</b> Das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfintervention wird von < 80 % der Interventionsgruppe erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie wird daher in den Studienpool aufgenommen und charakterisiert, auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung im Dossier wird jedoch verzichtet (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).
REAL 2 (NN8640-4043)	<b>Ausschlussgrund A2 (Prüfintervention):</b> Das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfintervention wird von < 80 % der Interventionsgruppe erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie wird daher in den Studienpool aufgenommen und charakterisiert, auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung im Dossier wird jedoch verzichtet (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

#### 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.*

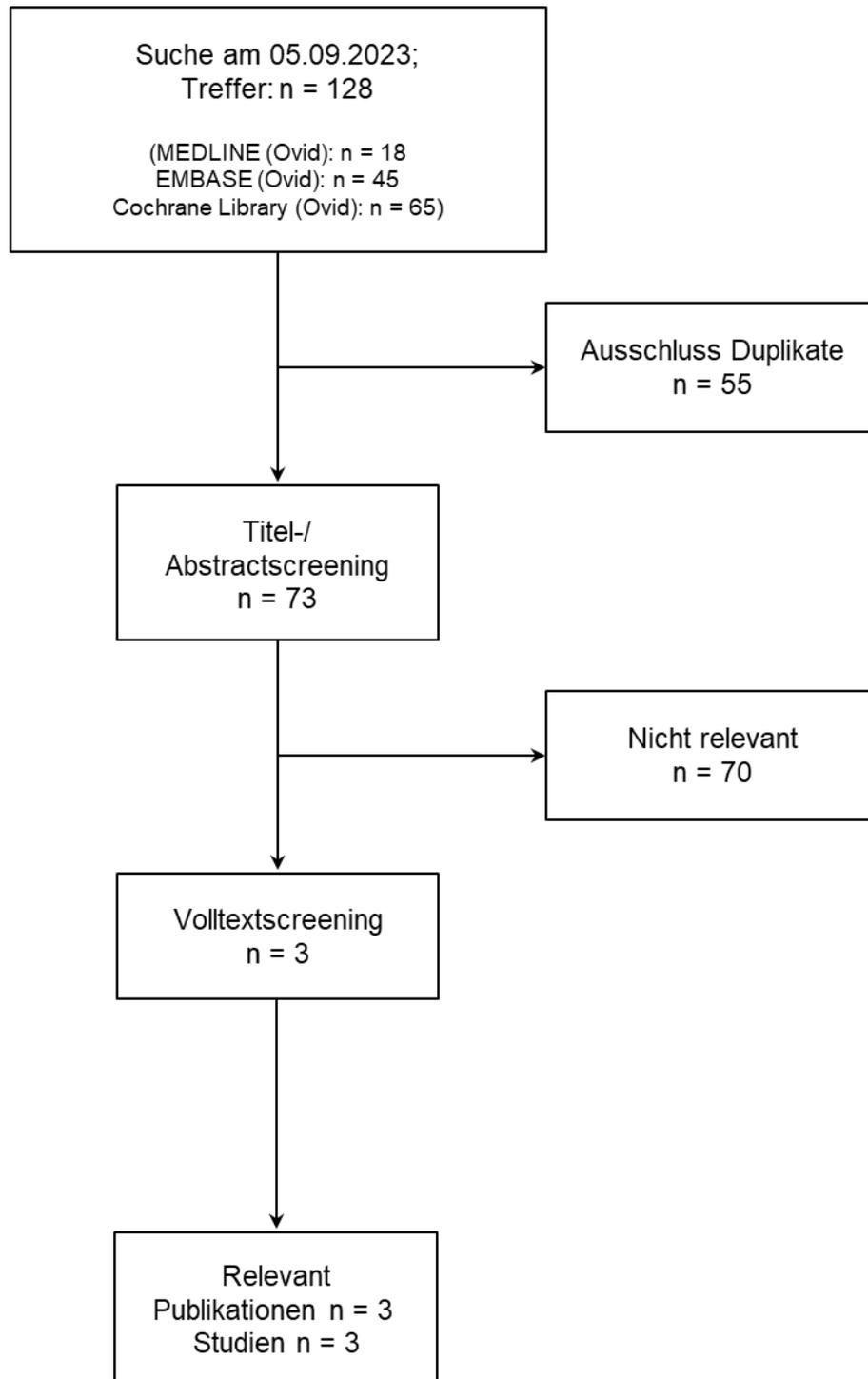


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Insgesamt 70 Publikationen wurden im Rahmen des Titel- und Abstract-Screenings ausgeschlossen.

Die verbleibenden 3 Suchtreffer wurden im Volltext gesichtet [48-50]. Die im Volltext gesichteten Publikationen entsprechen den Volltextpublikationen der Studien REAL 1 [48], REAL 2 [50] und REAL JP [49] des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Studie REAL 1, REAL 2 und REAL JP des pharmazeutischen Unternehmers wurden in die Bewertung eingeschlossen. Eine weitergehende Prüfung ergab, dass die Studien REAL 1 und REAL 2 das Einschlusskriterium E2 hinsichtlich der Prüfintervention nur teilweise erfüllen und für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2 ausführlich charakterisiert, auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung wird jedoch verzichtet (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

#### **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 4-4) 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 4-6: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
REAL 1 (NN8640- 4054)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT02229851 [51-54] <i>EU-CTR</i> : 2013-002892-16 [55, 56] <i>WHO ICTRP</i> : 2013-002892-16 [57] NCT02229851 [58] CTRI/2015/01/005458 [59]	ja	ja	abgeschlossen
REAL 2 (NN8640- 4043)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT02382939 [60, 61] <i>EU-CTR</i> : 2014-000290-39 [62, 63] <i>WHO ICTRP</i> : NCT02382939[64] 2014-000290-39 [65]	ja	ja	abgeschlossen
REAL JP (NN8640- 4244)	<i>clinicaltrials.gov</i> : NCT03075644 [66-68] <i>WHO ICTRP</i> : NCT03075644 [69]	ja	ja	abgeschlossen
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 4-6 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 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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 4-7 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 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert</b>						
REAL 2 <sup>e</sup> (NN8640-4043)	ja	ja	nein	ja [70]	ja [60-65]	ja [50]
REAL JP (NN8640-4244)	ja	ja	nein	ja [71]	ja [66-69]	ja [49]
<b>placebo- UND aktivkontrolliert</b>						
REAL 1 <sup>e</sup> (NN8640-4054)	ja	ja	nein	ja [72, 73]	ja [51-59]	ja [48]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfling-Intervention wird von &lt; 80 % der Interventionsgruppe erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studien werden daher in den Studienpool aufgenommen und charakterisiert, auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung im Dossier wird jedoch verzichtet (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).</p>						

#### 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 4-9: 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 1 (NN8640- 4054)	RCT, parallel  <u>Hauptphase</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>doppelblind (Somapacitan, Placebo)</li> <li>offen (Norditropin®)</li> </ul> <u>Extensionsphase</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>offen</li> </ul>	Erwachsene Patienten (23 – 79 Jahre) mit bestätigter Diagnose eines Wachstums-hormonmangels	<u>Hauptphase</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Somapacitan (N = 121)</li> <li>Placebo (N = 61)</li> <li>Norditropin® (N = 119)</li> </ul> <u>Extensionsphase*</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo/ Somapacitan (N = 61)</li> <li>Somapacitan/ Somapacitan (N = 121)</li> <li>Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)</li> <li>Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)</li> <li>Norditropin®/-: (N = 16)</li> </ul>	<u>Hauptphase</u> <i>Behandlung:</i> 34 Wochen (davon 8 Wochen Dosistitration und 26 Wochen feste Dosierung) <i>Nachbeobachtung (Washout):</i> 1 Woche Datenschnitt am 23.06.2017 mit Auswertung der Hauptphase <u>Extensionsphase</u> <i>Behandlung:</i> 52 Wochen (davon 8 Wochen Dosistitration und 44 Wochen feste Dosierung) <i>Nachbeobachtung (Washout):</i> 1 Woche Finaler Datenschnitt am 25.06.2018	Weltweit an 92 Studienzentren in 16 Ländern (Australien, Deutschland, Indien, Japan, Lettland, Litauen, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Südafrika, Türkei, Ukraine, UK, USA) 31.10.2014 – 07.05.2018	<i>Primärer Endpunkt:</i> Änderung des Stammfettanteils bis Woche 34 <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> DXA - Körperzusammensetzung, TRIM-AGHD, SF-36v2, TSQM-9, 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
REAL 2 (NN8640-4043)	RCT; offen, parallel	Erwachsene Patienten (18 – 79 Jahre) mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel und mind. 6 Monate Vortherapie mit humanem Wachstumshormon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan (N = 61)</li> <li>• Norditropin® (N = 31)</li> </ul>	<i>Behandlung:</i> 26 Wochen (davon 8 Wochen Dosistitration und 18 Wochen feste Dosierung) <i>Nachbeobachtung (Washout):</i> 1 Woche	Weltweit an 26 Studienzentren in 6 Ländern (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Schweden, UK, Japan) 12.02.2015 – 04.01.2016	<i>Primärer Endpunkt:</i> Auftreten von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle) <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</i> TSQM-9
REAL JP (NN8640-4244)	RCT; offen, parallel	Erwachsene Patienten (18 – 79 Jahre) mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel und mind. 6 Monate Vortherapie mit humanem Wachstumshormon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan (N = 46)</li> <li>• Norditropin® (N = 16)</li> </ul>	<i>Behandlung:</i> 52 Wochen (davon 20 Wochen Dosistitration und 32 Wochen feste Dosierung) <i>Nachbeobachtung (Washout):</i> 1 Woche	12 Studienzentren in Japan 03.03.2017 – 04.10.2018	<i>Primärer Endpunkt:</i> Auftreten von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle) <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</i> Veränderung der Körperzusammensetzung, TSQM-9
<p>*In der Extensionsphase der Studie REAL 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wechselten Patienten aus der Placebo-Gruppe auf Somapacitan (Placebo/Somapacitan-Gruppe);</li> <li>• führten Patienten der Somapacitan-Gruppe die Somapacitan-Behandlung fort (Somapacitan/Somapacitan-Gruppe);</li> <li>• wurden Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, im Verhältnis 1:1 auf Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®-Gruppe) oder Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) neu randomisiert;</li> <li>• wurden Patienten der Norditropin®-Gruppe, die ihre Therapie in der Hauptphase abgebrochen hatten, in der Extensionsphase der Studie nicht erneut randomisiert und nicht behandelt (Norditropin®/(-)-Gruppe)</li> </ul> <p>AGHD: Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (engl.: adult growth hormone deficiency); UE: unerwünschtes Ereignis; TSQM-9: <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items</i>; hGH: humanes Wachstumshormon (engl.: <i>human growth hormone</i>); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRIM-AGHD: <i>Treatment Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency</i>; SF-36: <i>Short Form-36</i>; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl.: <i>dual energy X-ray absorptiometry</i>)</p>						

Tabelle 4-10: 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 1 (NN8640-4054) Hauptphase	<p><b>Somapacitan</b></p> <p>Somapacitan, einmal wöchentlich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>a</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 8 in der Hauptphase bzw. Woche 43 in der Extensionsphase in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>b</sup></p> <p><u>Erhaltungsphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 8 der Hauptphase bzw. Woche 43 der Extensionsphase) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>b</sup></p>	<p><b>Placebo</b></p> <p>Placebo, einmal wöchentlich subkutan injiziert</p> <p>Placebo wurde nur während der Hauptphase der Studie verabreicht.</p> <p>Die Behandlung mit Placebo und Somapacitan erfolgte doppelt verblindet; die Titration und Dosisanpassung in der Placebo-Gruppe erfolgte nach gleichem Muster wie bei Somapacitan, um eine Entblindung zu vermeiden.</p> <p><b>Norditropin®</b></p> <p>Norditropin®, einmal täglich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>c</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 8 in der Hauptphase bzw. Woche 43 in der Extensionsphase in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>d</sup></p> <p><u>Erhaltungsphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 8 der Hauptphase bzw. Woche 43 der Extensionsphase) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>d</sup></p>	<p>In der Hauptphase wurden die Patienten insgesamt für 34 Wochen behandelt (Erste Gabe der Studienmedikation an Tag 0, letzte Gabe zu Woche 33; zu Woche 34 wurde keine Studienmedikation verabreicht = Washout)</p> <p><i>Wahl der Dosierung und Dosisanpassung</i></p> <p>Die Anfangsdosis war in Abhängigkeit vom Alter bzw. einer oralen Östrogen-Therapie (bei Frauen) fest vorgegeben<sup>a,c</sup> und wurde durch das <i>Interactive Voice-/Web Response-System (IV/WRS)</i> berechnet. Erwartungsgemäß sollten die Anfangsdosen bei den meisten Patienten unterhalb der angestrebten Erhaltungsdosis liegen.</p> <p>Die Dosis der Studienmedikation wurde innerhalb der ersten 8 Wochen titriert. Danach musste die letzte Dosierung bis zum Ende der Hauptphase beibehalten werden.</p> <p>Die Titration erfolgte nach einem prädefinierten Schema in Abhängigkeit vom individuell gemessenen IGF-1 SDS-Wert, um das prädefinierte Titrationsziel von IGF-1 SDS zwischen -0,5 und 1,75 zu erreichen (Tabelle 4-21). Dosisanpassungen waren jeweils zu Woche 2, 4, 6 und 8 erlaubt. Die IGF-1-Titrationsproben wurden jeweils vier Tage vor der nächsten Dosisanpassung entnommen und verblindet in das IV/WRS geladen, welches die nächste Dosis berechnete.</p> <p>Eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken war im gesamten Studienzeitraum nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p><i>Beurteilung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme</i></p> <p>Patienten wurden instruiert, Datum, Zeitpunkt und Dosierung jeder durchgeführten und verpassten Injektion der Studienmedikation in</p>

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>einem Tagebuch zu notieren. Das Tagebuch wurde ab der Randomisierung ausgehändigt und bei bestimmten Visiten vom Prüfpersonal eingesammelt und bewertet. Die Therapieadhärenz wurde berechnet als Summe der im Tagebuch gemeldeten und bei Visiten beobachteten Dosierungen geteilt durch die Anzahl der geplanten Dosierungen.</p>
<p>REAL 1 (NN8640-4054) Extensionsphase (ab Woche 35)</p>	<p><b>Somapacitan</b> Somapacitan, einmal wöchentlich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>a</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 43 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>b</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 43) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>b</sup></p>	<p><b>Norditropin®</b> Norditropin®, einmal täglich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>c</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 43 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>d</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 43) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>d</sup></p>	<p>Nach Abschluss der Hauptphase wurden die Patienten für 52 Wochen in der Extensionsphase behandelt (erste Gabe der Studienmedikation zu Beginn der Woche 35, letzte Gabe zu Woche 86; zu Woche 87 wurde keine Studienmedikation verabreicht = Wash-out). Patienten der Placebo-Gruppe wechselten auf Somapacitan und Patienten der Norditropin®-Gruppe wurden im Verhältnis 1:1 auf Somapacitan bzw. Norditropin® re-randomisiert.</p> <p>Die Dosis der Studienmedikation wurde innerhalb der ersten 8 Wochen der Extensionsphase (Woche 37, 39, 41 und 43) erneut wie in der Hauptphase titriert und die letzte Dosierung musste bis zum Ende der Extensionsphase beibehalten werden.</p>
<p>REAL 2 (NN8640-4043)</p>	<p><b>Somapacitan</b> Somapacitan, einmal wöchentlich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>a</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 8 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>b</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 8) wurde die</p>	<p><b>Norditropin®</b> Norditropin® einmal täglich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben<sup>c</sup> Dosis titration alle 2 Wochen bis Woche 8 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>d</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 8) wurde die individuelle</p>	<p><i>Vorbehandlung</i> Gemäß Einschlusskriterien der Studie, mussten alle Patienten vor dem Screening für <math>\geq 180</math> Tage durchgehend mit rekombinantem humanem Wachstumshormon behandelt worden sein. Vor der Randomisierung wurde die Behandlung für einen Tag ausgesetzt (Washout)</p> <p><i>Behandlungsdauer</i> Patienten wurden insgesamt für maximal 26 Wochen behandelt. Die erste Gabe der Studienmedikation erfolgte an Tag 0, die letzte Einnahme erfolgte zuhause durch die Patienten selbst (Somapacitan vor der 13. Visite; Norditropin®: 4 Tage nach der 13. Visite); zu Woche 26 wurde keine</p>

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	individuelle Erhaltungsdosis festgelegt. <sup>b</sup>	Erhaltungsdosis festgelegt. <sup>d</sup>	<p>Studienmedikation verabreicht (Washout).</p> <p><i>Wahl der Dosierung und Dosisanpassung</i></p> <p>Die Anfangsdosis war in Abhängigkeit vom Alter bzw. einer oralen Östrogen-Therapie (bei Frauen) fest vorgegeben<sup>a,c</sup> und wurde durch das IV/WRS berechnet. Erwartungsgemäß sollten die Anfangsdosen bei den meisten Patienten unterhalb der angestrebten Erhaltungsdosis liegen.</p> <p>Die Dosis der Studienmedikation wurde innerhalb der ersten 8 Wochen der Behandlungsphase titriert und musste danach beibehalten werden.</p> <p>Die Titration erfolgte nach einem prädefinierten Schema in Abhängigkeit vom gemessenen IGF-1 SDS-Wert, um das prädefinierte Titrationsziel von IGF-1 SDS zwischen 0 und 2 zu erreichen (Tabelle 4-22).</p> <p>Dosisanpassungen waren jeweils zu Studienvisite Woche 2, 4, 6 und 8 erlaubt. Die IGF-1-Titrationsproben wurden jeweils vier Tage vor der nächsten Dosisanpassung entnommen und in das IWRS geladen, welches die nächste Dosis berechnete.</p> <p>Eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken war im gesamten Studienzeitraum nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p><i>Beurteilung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme</i></p> <p>Patienten wurden instruiert, Datum, Zeitpunkt und Dosierung jeder durchgeführten und verpassten Injektion der Studienmedikation in einem Tagebuch zu notieren. Das Tagebuch wurde ab dem Screening ausgehändigt und bei bestimmten Visiten vom Prüfpersonal eingesammelt und bewertet. Die Therapieadhärenz wurde berechnet als Summe der im Tagebuch gemeldeten und bei Visiten beobachteten Dosierungen geteilt durch die Anzahl der geplanten Dosierungen.</p>

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
REAL JP (NN8640-4244)	<p><b>Somapacitan</b> Somapacitan, einmal wöchentlich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben;<sup>a</sup> Dosis titration alle 4 Wochen bis Woche 20 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>b</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 20) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>b</sup></p>	<p><b>Norditropin®</b> Norditropin®, einmal täglich subkutan injiziert</p> <p><u>Titrationphase</u> Anfangsdosis fest vorgegeben;<sup>c</sup> Dosis titration alle 4 Wochen bis Woche 20 in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS<sup>d</sup></p> <p><u>Erhaltungphase</u> Mit der letzten Dosisanpassung (Woche 20) wurde die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt.<sup>d</sup></p>	<p><i>Vorbehandlung</i> Gemäß Einschlusskriterien der Studie, mussten alle Patienten vor dem Screening für <math>\geq 180</math> Tage durchgehend mit rekombinantem humanem Wachstumshormon behandelt worden sein. Vor der Randomisierung wurde die Behandlung für einen Tag ausgesetzt (Washout)</p> <p><i>Behandlungsdauer</i> Patienten wurden insgesamt für maximal 52 Wochen behandelt. Die erste Gabe der Studienmedikation erfolgte an Tag 0, die letzte Einnahme erfolgte zuhause durch die Patienten selbst (Somapacitan vor der Visite zu Woche 51 + 4 Tage; Norditropin®: 3 Tage später, so dass es in Woche 51 sieben Mal verabreicht worden ist); in Woche 52 wurde vor der Nachbeobachtungsvisite keine Studienmedikation verabreicht (Washout).</p> <p><i>Wahl der Dosierung und Dosisanpassung</i> Die Anfangsdosis war in Abhängigkeit vom Alter bzw. einer oralen Östrogen-Therapie (bei Frauen) im eCRF fest vorgegeben.<sup>a,c</sup> Erwartungsgemäß sollten die Anfangsdosen bei den meisten Patienten unterhalb der angestrebten Erhaltungsdosis liegen. Die Dosis der Studienmedikation wurde innerhalb der ersten 20 Wochen der Behandlungsphase in jeder 4.ten Woche (beginnend zu Woche 4) titriert und musste danach beibehalten werden. Die Titration erfolgte nach einem prädefinierten Schema in Abhängigkeit vom gemessenen IGF-1 SDS-Wert, um das prädefinierte Titrationsziel von IGF-1 SDS zwischen 0 und 2 zu erreichen (Tabelle 4-22). Damit waren insgesamt fünf Dosisanpassungen jeweils zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 erlaubt. Die IGF-1-Titrationsproben wurden jeweils vier Tage vor der nächsten Dosisanpassung entnommen und die nächste Dosis telefonisch (außer zu Woche 20) übermittelt sowie im eCRF vermerkt.</p>

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken war im gesamten Studienzeitraum nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p><i>Beurteilung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme</i></p> <p>Patienten wurden instruiert, Datum, Zeitpunkt und Dosierung jeder durchgeführten und verpassten Injektion der Studienmedikation in einem Tagebuch zu notieren. Das Tagebuch wurde ab der Randomisierung ausgehändigt und bei bestimmten Visiten vom Prüfpersonal eingesammelt und bewertet. Die Therapieadhärenz wurde berechnet als Summe der im Tagebuch gemeldeten und bei Visiten beobachteten Dosierungen geteilt durch die Anzahl der geplanten Dosierungen.</p>
<p><sup>a</sup> Anfangsdosis: Die Anfangsdosis Somapacitan war abhängig vom Alter der Patienten und Einnahme oraler Östrogene bei Frauen fest vorgegeben: Patienten im Alter bis 60 Jahre: 1,5 mg/Woche; Frauen, die orale Östrogene einnehmen (unabhängig vom Alter): 2,0 mg/Woche; Patienten über 60 Jahre: 1,0 mg/Woche.</p> <p><sup>b</sup> Wöchentliche Minimaldosis: 0,1 mg Somapacitan; wöchentliche Maximaldosis: 8 mg Somapacitan.</p> <p><sup>c</sup> Anfangsdosis: Die Anfangsdosis Norditropin® war abhängig vom Alter der Patienten und Einnahme oraler Östrogene bei Frauen fest vorgegeben. Patienten im Alter bis 60 Jahre: 0,2 mg/Tag; Frauen, die orale Östrogene einnehmen (unabhängig vom Alter): 0,3 mg/Tag; Patienten über 60 Jahre: 0,1 mg/Tag.</p> <p><sup>d</sup> Tägliche Minimaldosis: 0,05 mg Norditropin®; tägliche Maximaldosis: 1,1 mg Norditropin® (für Teilnehmer der japanischen Studienzentren 1,0 mg)</p> <p>hGH: humanes Wachstumshormon (engl.: <i>human growth hormone</i>); s.c.: subkutan; eCRF: elektronischer Prüfbogen (engl.: <i>electronic case report form</i>); IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i>; SDS: <i>standard deviation score</i>; IV/WRS: <i>Interactive video/web response system</i></p>			

## **REAL 1**

### *Hinweis zum Studiendesign der REAL 1*

Die REAL 1 besteht aus einer 35-wöchigen Hauptphase (8-wöchige Titrationsphase, 26-wöchige Erhaltungsphase mit anschließendem 1-wöchigen Washout) und der daran anschließenden 53-wöchigen Extensionsphase (erneute 8-wöchige Titration, 44-wöchige Erhaltungsphase mit anschließendem 1-wöchigen Washout). Nach dem Screening wurden 301 erwachsene Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel in einem Verhältnis von 2:1:2 auf die Behandlung mit Somapacitan (N = 121), Placebo (N = 61) oder Norditropin® (N = 119) randomisiert.

Nach Beendigung der Hauptphase wechselten Patienten der Placebo-Gruppe auf die Behandlung mit Somapacitan (Placebo/Somapacitan-Gruppe, N = 61). Patienten der Somapacitan-Gruppe führten ihre Behandlung fort (Somapacitan/Somapacitan-Gruppe, N = 121). Patienten, der Norditropin®-Gruppe, die ihre Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlung mit Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan, N = 51) bzw. die Fortführung der Behandlung mit Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®, N = 52) erneut randomisiert (unter Anwendung gleicher Stratifizierungsfaktoren). Patienten aus der Norditropin®-Gruppe, die ihre Behandlung in der Hauptphase vorzeitig abbrachen, wurden nicht erneut randomisiert und erhielten in der Extensionsphase keine Studienmedikation (Norditropin®/(-)-Gruppe, N = 16).

In Tabelle 4-11 werden ausschließlich die Behandlungsgruppen dargestellt, die eine für die Nutzenbewertung relevante Intervention erhielten (Somapacitan bzw. Norditropin®).

Weder die Placebo-Gruppe in der Hauptphase noch die Placebo/Somapacitan-Gruppe in der Extensionsphase werden nachfolgend betrachtet, da die Behandlung mit Placebo nicht der Versorgungsrealität bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel entspricht. Die Ergebnisse aus einem Vergleich gegen Placebo in der Hauptphase sind nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies gilt auch für einen Vergleich gegen die Placebo/Somapacitan-Gruppe in der Extensionsphase, da der Einfluss der Vorbehandlung mit Placebo in der Hauptphase unklar ist.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS)

	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
<b>Alter (Jahre)</b>					
MW (SD)	44,6 (14,3)	45,7 (15,3)	47,0 (14,6)	44,0 (15,9)	46,9 (16,0)
<b>Altersgruppe, n (%)</b>					
23 - 64 Jahre	107 (89,2)	101 (84,9)	45 (86,5)	43 (84,3)	13 (81,3)
≥ 65 Jahre	13 (10,8)	18 (15,1)	7 (13,5)	8 (15,7)	3 (18,8)
<b>Geschlecht, n (%)</b>					
Frauen	62 (51,7)	61 (51,3)	28 (53,9)	27 (52,9)	6 (37,5)
Männer	58 (48,3)	58 (48,7)	24 (46,2)	24 (47,1)	10 (62,5)
<b>Frauen auf oraler Östrogentherapie, n (%)</b>					
Ja	38 (31,7)	23 (19,3)	8 (15,4)	12 (23,5)	3 (18,8)
Nein	82 (68,3)	96 (80,7)	44 (84,6)	39 (76,5)	13 (81,3)

	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
<b>Ethnizität, n (%)</b>					
Hispanisch oder Latino	6 (5,0)	8 (6,7)	3 (5,8)	5 (9,8)	0
Nicht Hispanisch oder nicht Latino	114 (95,0)	109 (91,6)	49 (94,2)	44 (86,3)	16 (100)
Nicht berichtet	0	2 (1,7)	0	2 (3,9)	0
<b>Bevölkerungsgruppe, n (%)</b>					
Andere	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (1,9)	1 (2,0)	0
Asiatisch	34 (28,3)	36 (30,3)	16 (30,8)	15 (29,4)	5 (31,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (6,3)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,8)	0	0	0	0
Weiß	82 (68,3)	76 (63,9)	34 (65,4)	32 (62,7)	10 (62,5)
Nicht berichtet	0	2 (1,7)	0	2 (3,9)	0
<b>Länder, n (%)</b>					
Australien	13 (10,8)	10 (8,4)	4 (7,7)	6 (11,8)	0
Deutschland	3 (2,5)	3 (2,5)	2 (3,9)	0	1 (6,3)
Indien	11 (9,2)	11 (9,2)	5 (9,6)	3 (5,9)	3 (18,8)
Japan	18 (15,0)	18 (15,1)	9 (17,3)	8 (15,7)	1 (6,3)
Lettland	0	1 (0,8)	1 (1,9)	0	0
Litauen	1 (0,8)	3 (2,5)	1 (1,9)	2 (3,9)	0
Malaysia	4 (3,3)	3 (2,5)	2 (3,9)	1 (2,0)	0
Polen	8 (6,7)	2 (1,7)	0	0	2 (12,5)
Rumänien	12 (10,0)	14 (11,8)	6 (9,6)	7 (13,7)	2 (12,5)
Russland	7 (5,8)	6 (5,0)	2 (3,9)	4 (7,8)	0
Südafrika	4 (3,3)	4 (3,4)	1 (1,9)	3 (5,9)	0
Schweden	0	2 (1,7)	0	2 (3,9)	0
Türkei	4 (3,3)	1 (0,8)	1 (1,9)	0	0
Ukraine	3 (2,5)	1 (0,8)	1 (1,9)	0	0
UK	1 (0,8)	6 (5,0)	2 (3,9)	3 (5,9)	1 (6,3)
USA	31 (25,8)	34 (28,6)	16 (30,8)	12 (23,5)	6 (37,5)
<b>Körperhöhe (m)</b>					
MW (SD)	1,65 (0,10)	1,64 (0,14)	1,65 (0,10)	1,64 (0,14)	1,64 (0,21)
Median	1,65	1,64	1,64	1,64	1,67

	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan  (N = 120)	Norditropin®  (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin®  (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan  (N = 51)	Norditropin®/-  (N = 16)
Min; Max	1,38; 1,87	1,07; 1,93	1,44; 1,84	1,30; 1,91	1,07; 1,98
<b>Körpergewicht (kg)</b>					
MW (SD)	76,2 (21,0)	76,0 (22,7)	77,1 (20,9)	74,7 (24,3)	76,9 (24,2)
Median	72,9	74,1	75	69,4	74,6
Min; Max	44,5; 134,1	22,5; 140,9	35,3; 125,8	36,0; 140,9	22,5; 122,4
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
MW (SD)	27,9 (6,3)	27,7 (6,2)	28,2 (6,3)	27,2 (6,2)	27,9 (6,2)
Median	27	26,8	27,4	26,3	26,5
Min; Max	17,6; 47,2	17,0; 45,0	17,0; 40,0	17,6; 41,4	17,8; 45,0
<b>Taillenumfang (cm)</b>					
MW (SD)	93,9 (15,1)	94,0 (16,1)	96,2 (16,2)	92,9 (16,5)	92,4 (18,2)
Median	93,0	94,6	96,6	91,3	95,6
Min; Max	63,5; 140,9	45,8; 151,1	69,6; 138,3	68,0; 152,8	45,3; 122,0
<b>Auftreten des Wachstumshormonmangels, n (%)</b>					
Kindesalter	38 (31,7)	33 (27,7)	15 (28,9)	14 (27,5)	4 (25,0)
Erwachsenenalter	82 (68,3)	86 (72,3)	37 (71,2)	37 (72,5)	12 (75,0)
<b>Diabetes mellitus-Status, n (%)</b>					
Diabetisch	7 (5,8)	6 (5,0)	3 (5,8)	2 (3,9)	1 (6,3)
Nicht diabetisch	113 (94,2)	113 (95,0)	49 (94,2)	49 (96,1)	15 (93,8)
<b>IGF-1 SDS zur Baseline</b>					
MW (SD)	-2,53 (1,27)	-2,52 (1,26)	-2,33 (1,28)	-2,73 (1,20)	-2,44 (1,37)
Definition der Behandlungsgruppen:					
<b>Somapacitan:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Somapacitan randomisiert wurden (Somapacitan-Gruppe) und ihre Somapacitan-Behandlung in der Extensionsphase als Somapacitan/Somapacitan-Gruppe fortführten;					
<b>Norditropin®:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Norditropin® randomisiert wurden (Norditropin®-Gruppe);					
<b>Norditropin®/Norditropin®:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®-Gruppe) neu randomisiert wurden;					
<b>Norditropin®/Somapacitan:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) neu randomisiert wurden;					
<b>Norditropin®/(-):</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die ihre Therapie in der Hauptphase abgebrochen hatten, zu Beginn der Extensionsphase nicht erneut randomisiert wurden und keine Behandlung erhielten (Norditropin®/(-)-Gruppe).					
MW: Mittelwert; 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 4-12: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS)

ATC-Gruppe (4. Ebene)  Wirkstoff	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan  (N = 120)	Norditropin®  (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin®  (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan  (N = 51)	Norditropin®/-  (N = 16)
3-Oxoandrosten-4-Derivate, n (%)	53 (44,2)	46 (38,7)	21 (40,4)	17 (33,3)	8 (50,0)
Testosteron, n (%)	21 (17,5)	15 (12,6)	6 (11,5)	7 (13,7)	3 (18,8)
Testosteronundecanoat, n (%)	9 (7,5)	20 (16,8)	9 (17,3)	7 (13,7)	4 (25,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker, n (%)	6 (5,0)	9 (7,6)	4 (7,7)	3 (5,9)	2 (12,5)
Anilide, n (%)	39 (32,5)	24 (20,2)	19 (36,5)	18 (35,3)	0
Paracetamol, n (%)	21 (17,5)	16 (13,4)	10 (19,2)	13 (25,5)	0
Mikrobielle Antidiarrhoika, n (%)	7 (5,8)	2 (1,7)	1 (1,9)	0	2 (12,5)
Benzodiazepin-Derivate, n (%)	4 (3,3)	5 (4,2)	1 (1,9)	3 (5,9)	2 (12,5)
Calcium, n (%)	5 (4,2)	8 (6,7)	6 (11,5)	2 (3,9)	1 (6,3)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln, n (%)	12 (10,0)	11 (9,2)	6 (11,5)	3 (5,9)	3 (18,8)
Lekovit ca, n (%)	8 (6,7)	8 (6,7)	3 (5,8)	2 (3,9)	3 (18,8)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren, n (%)	9 (7,5)	11 (9,2)	6 (11,5)	8 (15,7)	2 (12,5)
Amoxi-clavulanico, n (%)	6 (5,0)	7 (5,9)	4 (7,7)	5 (9,8)	2 (12,5)
HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)	31 (25,8)	25 (21,0)	13 (25,0)	12 (23,5)	3 (18,8)
Atorvastatin calcium, n (%)	8 (6,7)	6 (5,0)	2 (3,8)	2 (3,9)	2 (12,5)
Simvastatin, n (%)	3 (2,5)	9 (7,6)	6 (11,5)	4 (7,8)	0
Influenza Impfstoffe, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	6 (11,5)	3 (5,9)	0
Magnesium, n (%)	3 (2,5)	6 (5,0)	3 (5,8)	1 (2,0)	2 (12,5)
Magnesium, n (%)	2 (1,7)	6 (5,0)	3 (5,8)	1 (2,0)	2 (12,5)
Multiple ATC, n (%)	115 (95,8)	112 (94,1)	50 (96,2)	49 (96,1)	14 (87,5)
Acetylsalicylsäure, n (%)	15 (12,5)	5 (4,2)	3 (5,8)	7 (13,7)	2 (12,5)
Cetirizindihydrochlorid, n (%)	5 (4,2)	5 (4,2)	4 (7,7)	2 (3,9)	2 (12,5)
Desmopressin, n (%)	16 (13,3)	7 (5,9)	4 (7,7)	3 (5,9)	0
Desmopressinacetat, n	17 (14,2)	12 (10,1)	7 (13,5)	5 (9,8)	0

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

ATC-Gruppe (4. Ebene)  Wirkstoff (%)	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
Estradiol, n (%)	11 (9,2)	11 (9,2)	3 (5,8)	7 (13,7)	1 (6,3)
Hydrocortison, n (%)	61 (20,8)	59 (49,6)	24 (46,2)	28 (54,9)	7 (43,8)
Ibuprofen, n (%)	12 (10,0)	28 (23,5)	17 (32,7)	8 (15,7)	3 (18,8)
Prednisolon, n (%)	16 (13,3)	13 (10,9)	9 (17,3)	5 (9,8)	2 (12,5)
Prednison, n (%)	13 (10,8)	11 (9,2)	4 (7,7)	9 (17,6)	0
Salbutamol, n (%)	7 (5,8)	5 (4,2)	0	4 (7,8)	2 (12,5)
Vitamine NOS (naturally occurring standards), n (%)	3 (2,5)	12 (10,1)	5 (9,6)	6 (11,8)	2 (12,5)
Andere Antidepressiva, n (%)	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (1,9)	1 (2,0)	2 (12,5)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)	8 (6,7)	12 (10,1)	7 (13,5)	6 (11,8)	2 (12,5)
Andere Opioide, n (%)	4 (3,3)	7 (5,9)	3 (5,8)	3 (5,9)	2 (12,5)
Tramadol, n (%)	2 (1,7)	6 (5,0)	3 (5,8)	2 (3,9)	2 (12,5)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum, n (%)	15 (12,5)	7 (5,9)	7 (13,5)	5 (9,8)	1 (6,3)
Amoxicillin, n (%)	15 (12,5)	7 (5,9)	7 (13,5)	4 (7,8)	1 (6,3)
Protonenpumpenhemmer, n (%)	25 (20,8)	16 (13,4)	6 (11,5)	10 (19,6)	3 (18,8)
Omeprazol, n (%)	12 (10,0)	8 (6,7)	3 (5,8)	5 (9,8)	1 (6,3)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, n (%)	11 (9,2)	9 (7,6)	7 (13,5)	2 (3,9)	1 (6,3)
Schilddrüsenhormone, n (%)	106 (88,3)	104 (87,4)	44 (84,6)	47 (92,2)	14 (87,5)
Levothyroxin, n (%)	32 (26,7)	32 (26,9)	20 (38,5)	10 (19,6)	3 (18,8)
Levothyroxin-Natrium, n (%)	74 (61,7)	73 (61,3)	25 (48,1)	37 (72,5)	11 (68,8)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin <sup>a</sup> , n (%)	13 (10,8)	6 (5,0)	4 (7,7)	3 (5,9)	1 (6,3)
Vitamin D und Analoga, n (%)	39 (32,5)	38 (31,9)	17 (32,7)	20 (39,2)	3 (18,8)
Colecalciferol, n (%)	22 (18,3)	22 (18,5)	11 (21,2)	10 (19,6)	2 (12,5)
Vitamin D NOS (naturally occurring standards), n (%)	11 (9,2)	12 (10,1)	6 (11,5)	5 (9,8)	1 (6,3)

ATC-Gruppe (4. Ebene)  Wirkstoff	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan  (N = 120)	Norditropin®  (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin®  (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan  (N = 51)	Norditropin®/-  (N = 16)
Begleitmedikation bei mind. 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen a: freie Übersetzung aus dem Englischen von „ <i>unspecified herbal and traditional medicine</i> “ Definition der Behandlungsgruppen: <b>Somapacitan:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Somapacitan randomisiert wurden (Somapacitan-Gruppe) und ihre Somapacitan-Behandlung in der Extensionsphase als Somapacitan/Somapacitan-Gruppe fortführten; <b>Norditropin®:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Norditropin® randomisiert wurden (Norditropin®-Gruppe); <b>Norditropin®/Norditropin®:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®-Gruppe) neu randomisiert wurden; <b>Norditropin®/Somapacitan:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) neu randomisiert wurden; <b>Norditropin®/(-):</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die ihre Therapie in der Hauptphase abgebrochen hatten, zu Beginn der Extensionsphase nicht erneut randomisiert wurden und keine Behandlung erhielten (Norditropin®/(-)-Gruppe). ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation					

Tabelle 4-13: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 1, FAS)

SOC PT	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan  (N = 120)	Nordi- tropin®  (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin®  (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan  (N = 51)	Norditropin®/-  (N = 16)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	7 (5,8)	8 (6,7)	2 (3,8)	4 (7,8)	2 (12,5)
Herzerkrankungen, n (%)	16 (13,3)	11 (9,2)	4 (7,7)	5 (9,8)	2 (12,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)	12 (10,0)	10 (8,4)	3 (5,8)	4 (7,8)	3 (18,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	5 (4,2)	8 (6,7)	3 (5,8)	3 (5,9)	2 (12,5)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	114 (95,0)	111 (93,3)	48 (92,3)	48 (94,1)	15 (93,8)
Nebenniereninsuffizienz, n (%)	16 (13,3)	17 (14,3)	6 (11,5)	9 (17,6)	2 (12,5)

SOC PT	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
Diabetes insipidus, n (%)	27 (22,5)	12 (10,1)	7 (13,5)	5 (9,8)	0
Empty-Sella-Syndrom, n (%)	9 (7,5)	7 (5,9)	3 (5,8)	2 (3,9)	2 (12,5)
Gonadotropinmangel, n (%)	8 (6,7)	11 (9,2)	3 (5,8)	6 (11,8)	2 (12,5)
Wachstumshormonmangel, n (%) <sup>a</sup>	22 (18,3)	23 (19,3)	10 (19,2)	9 (17,6)	4 (25,0)
Hypogonadismus, n (%)	17 (14,2)	16 (13,4)	8 (15,4)	7 (13,7)	1 (6,3)
Hypopituitarismus, n (%)	63 (52,5)	55 (46,2)	25 (48,1)	23 (45,1)	7 (43,8)
Hypothyreose, n (%)	31 (25,8)	37 (31,1)	14 (26,9)	17 (33,3)	6 (37,5)
Sekundärer Hypogonadismus, n (%)	17 (14,2)	13 (10,9)	4 (7,7)	8 (15,7)	1 (6,3)
Sekundäre Hypothyreose, n (%)	11 (9,2)	13 (10,9)	5 (9,6)	8 (15,7)	0
Augenerkrankungen, n (%)	20 (16,7)	24 (20,2)	11 (21,2)	10 (19,6)	4 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	26 (21,7)	28 (23,5)	10 (19,2)	14 (27,5)	4 (25,0)
Dyspepsie, n (%)	2 (1,7)	5 (4,2)	3 (5,8)	0	2 (12,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung, n (%)	10 (8,3)	8 (6,7)	2 (3,8)	4 (7,8)	2 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	15 (12,5)	13 (10,9)	8 (15,4)	5 (9,8)	0
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	16 (13,3)	13 (10,9)	5 (9,6)	8 (15,7)	0
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	13 (10,8)	17 (14,3)	9 (17,3)	6 (11,8)	3 (18,8)
Jahreszeitbedingte Allergie, n (%)	11 (9,2)	13 (10,9)	6 (11,5)	6 (11,8)	2 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	10 (8,3)	17 (14,3)	7 (13,5)	7 (13,7)	3 (18,8)
Untersuchungen, n (%)	20 (16,7)	27 (22,7)	10 (19,2)	12 (23,5)	5 (31,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	69 (57,5)	64 (53,8)	27 (51,9)	29 (56,9)	8 (50,0)
Dyslipidämie, n (%)	20 (16,7)	16 (13,4)	7 (13,5)	8 (15,7)	1 (6,3)
Hypercholesterinämie, n (%)	17 (14,2)	7 (5,9)	3 (5,8)	3 (5,9)	1 (6,3)
Hyperlipidämie, n (%)	15 (12,5)	16 (13,4)	6 (11,5)	9 (17,6)	1 (6,3)

SOC PT	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
Adipositas, n (%)	13 (10,8)	12 (10,1)	5 (9,6)	6 (11,8)	1 (6,3)
Vitamin D Mangel, n (%)	23 (19,2)	19 (16,0)	8 (15,4)	8 (15,7)	3 (18,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	46 (38,3)	44 (37,0)	18 (34,6)	21 (41,2)	5 (31,3)
Rückenschmerzen, n (%)	10 (8,3)	10 (8,4)	3 (5,8)	5 (9,8)	2 (12,5)
Osteopenie, n (%)	8 (6,7)	7 (5,9)	6 (11,5)	1 (2,0)	0
Osteoporose, n (%)	10 (8,3)	14 (11,8)	4 (7,7)	8 (15,7)	2 (12,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	16 (13,3)	24 (20,2)	12 (23,1)	7 (13,7)	5 (31,3)
Hypophysentumor, n (%)	0	3 (2,5)	0	1 (2,0)	2 (12,5)
gutartiger Hypophysentumor, n (%)	3 (2,5)	12 (10,1)	4 (7,7)	6 (11,8)	2 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	40 (33,3)	38 (31,9)	18 (34,6)	14 (27,5)	6 (37,5)
Kopfschmerz, n (%)	13 (10,8)	14 (11,8)	8 (15,4)	3 (5,9)	3 (18,8)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	21 (17,5)	26 (21,8)	14 (26,9)	7 (13,7)	5 (31,3)
Angst, n (%)	8 (6,7)	9 (7,6)	3 (5,8)	3 (5,9)	3 (18,8)
Depression, n (%)	15 (12,5)	13 (10,9)	8 (15,4)	3 (5,9)	2 (12,5)
Schlaflosigkeit, n (%)	5 (4,2)	12 (10,1)	5 (9,6)	4 (7,8)	3 (18,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	8 (6,7)	9 (7,6)	2 (3,8)	7 (13,7)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	13 (10,8)	17 (14,3)	8 (15,4)	7 (13,7)	2 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	23 (19,2)	28 (23,5)	11 (21,2)	14 (27,5)	4 (25,0)
Asthma, n (%)	8 (6,7)	9 (7,6)	2 (3,8)	5 (9,8)	2 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	13 (10,8)	14 (11,8)	6 (11,5)	6 (11,8)	2 (12,5)
Soziale Umstände, n (%)	7 (5,8)	11 (9,2)	5 (9,6)	3 (5,9)	3 (18,8)

SOC PT	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin® (N = 52)	Norditropin®/ Somapacitan (N = 51)	Norditropin®/- (N = 16)
Gefäßerkrankungen, n (%)	23 (19,2)	23 (19,3)	11 (21,2)	10 (19,6)	2 (12,5)
Hypertonie, n (%)	16 (13,3)	20 (16,8)	9 (17,3)	9 (17,6)	2 (12,5)
Begleiterkrankungen mit Auftreten bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen; a: Für einige Patienten wurde Wachstumshormonmangel als Begleiterkrankung dokumentiert; Definition der Behandlungsgruppen: <b>Somapacitan:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Somapacitan randomisiert wurden (Somapacitan-Gruppe) und ihre Somapacitan-Behandlung in der Extensionsphase als Somapacitan/Somapacitan-Gruppe fortführten; <b>Norditropin®:</b> Patienten, die in der Hauptphase auf die Behandlung mit Norditropin® randomisiert wurden (Norditropin®-Gruppe); <b>Norditropin®/Norditropin®:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®-Gruppe) neu randomisiert wurden; <b>Norditropin®/Somapacitan:</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die die Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, und zu Beginn der Extensionsphase auf Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) neu randomisiert wurden; <b>Norditropin®/(-):</b> Patienten der Norditropin®-Gruppe, die ihre Therapie in der Hauptphase abgebrochen hatten, zu Beginn der Extensionsphase nicht erneut randomisiert wurden und keine Behandlung erhielten (Norditropin®/(-)-Gruppe). SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA					

**REAL 2**

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS)

	Somapacitan (N = 61)	Norditropin® (N = 31)
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	48,1 (16,2)	51,7 (17,1)
Median	51	57
Min; Max	19,0; 77,0	20,0; 72,0
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
18 - 64 Jahre	50 (82,0)	23 (74,2)
≥ 65 Jahre	11 (18,0)	8 (25,8)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Frauen	28 (45,9)	14 (45,2)
Männer	33 (54,1)	17 (54,8)
<b>Frauen auf oraler Östrogentherapie, n (%)</b>		
Ja	9 (14,8)	4 (12,9)
Nein	52 (85,3)	27 (87,1)

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

	<b>Somapacitan</b> (N = 61)	<b>Norditropin®</b> (N = 31)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Nicht Hispanisch oder nicht Latino	48 (78,7)	24 (77,4)
Nicht berichtet	13 (21,3)	7 (22,6)
<b>Bevölkerungsgruppe, n (%)</b>		
Asiatisch	12 (19,7)	6 (19,4)
Weiß	36 (59,0)	18 (58,1)
Nicht berichtet	13 (21,3)	7 (22,6)
<b>Länder, n (%)</b>		
Dänemark	16 (26,2)	6 (19,4)
Frankreich	13 (21,3)	7 (22,6)
Deutschland	8 (13,1)	5 (16,1)
Japan	11 (18,0)	6 (19,4)
Schweden	4 (6,6)	4 (12,9)
UK	9 (14,8)	3 (9,7)
<b>Körperhöhe (m)</b>		
MW (SD)	1,69 (0,11)	1,68 (0,14)
Median	1,67	1,66
Min; Max	1,46; 1,94	1,29; 1,90
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
MW (SD)	82,1 (17,6)	81,0 (21,8)
Median	80,5	77
Min; Max	46,8; 121,8	50,5; 151,2
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	28,6 (5,0)	28,5 (5,6)
Median	28,8	27,7
Min; Max	19,3; 42,3	21,0; 42,4
<b>Auftreten des Wachstumshormonmangels, n (%)</b>		
Kindesalter – Idiopathisch	6 (9,8)	3 (9,7)
Kindesalter – Organisch	18 (29,5)	7 (22,6)
Erwachsenenalter	37 (60,7)	21 (67,7)
<b>Dosis der Somatropin-Vortherapie (mg)</b>		
MW (SD)	0,47 (0,34)	0,53 (0,86)
Median	0,4	0,3
Min; Max	0,10; 2,10	0,10; 5,00
<b>Diabetes mellitus-Status, n (%)</b>		
Diabetisch	0	1 (3,2)
Nicht diabetisch	61 (100)	30 (96,8)
<b>IGF-1 SDS zur Baseline</b>		
MW (SD)	0,28 (1,5)	0,91 (1,24)
MW: Mittelwert; 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 4-15: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS)

ATC-Gruppe (4.Ebene) Wirkstoff	Somapacitan (N = 61)	Norditropin® (N = 31)
3-Oxoandrosten-4-Derivate, n (%)	21 (34,4)	13 (41,9)
Testosteron, n (%)	5 (8,2)	4 (12,9)
Testosteronundecanoat, n (%)	12 (19,7)	7 (22,6)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika, n (%)	6 (9,8)	4 (12,9)
Anilide, n (%)	22 (36,1)	7 (22,6)
Paracetamol, n (%)	22 (36,1)	7 (22,6)
Dihydropyridin-Derivate, n (%)	6 (9,8)	5 (16,1)
HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)	11 (18,0)	5 (16,1)
Simvastatin, n (%)	7 (11,5)	3 (9,7)
Multiple ATC, n (%)	56 (91,8)	29 (93,5)
Diclofenac, n (%)	7 (11,5)	1 (3,2)
Hydrocortison, n (%)	39 (63,9)	23 (74,2)
Ibuprofen, n (%)	9 (14,8)	4 (12,9)
Protonenpumpenhemmer, n (%)	10 (16,4)	5 (16,1)
Somatropin und Somatropinrezeptoragonisten, n (%) <sup>a</sup>	16 (16,2)	9 (29,0)
Somatropin, n (%) <sup>a</sup>	16 (16,2)	9 (29,0)
Schilddrüsenhormone, n (%)	51 (83,6)	25 (80,6)
Levothyroxin, n (%)	10 (16,4)	1 (3,2)
Levothyroxin-Natrium, n (%)	42 (68,9)	24 (77,4)
Vasopressin und Analoga, n (%)	19 (31,1)	11 (35,5)
Desmopressin, n (%)	8 (13,1)	5 (16,1)
Desmopressinacetat, n (%)	13 (21,3)	6 (19,4)
Vitamin D und Analoga, n (%)	9 (14,8)	3 (9,7)
Begleitmedikation im Studienzeitraum (vom Screening bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode) bei mind. 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen; a: In der Auflistung der Begleitmedikation werden auch Patienten berücksichtigt, die in der Nachbeobachtungsphase die vor Studienbeginn durchgeführten Behandlung mit Somatropin wiederaufnahmen; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation;		

Tabelle 4-16: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL 2, FAS)

SOC PT	Somapacitan (N = 61)	Norditropin® (N = 31)
Herzerkrankungen, n (%)	7 (11,5)	0
Endokrine Erkrankungen, n (%)	55 (90,2)	29 (93,5)
Nebenniereninsuffizienz, n (%)	7 (11,5)	5 (16,1)
Diabetes insipidus, n (%)	11 (18,0)	7 (22,6)
Hypopituitarismus, n (%)	37 (60,7)	22 (71,0)
Hypothyreose, n (%)	13 (21,3)	2 (6,5)

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

<b>SOC PT</b>	<b>Somapacitan (N = 61)</b>	<b>Norditropin® (N = 31)</b>
Augenerkrankungen, n (%)	7 (11,5)	2 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	11 (18,0)	7 (22,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	9 (14,8)	1 (3,2)
Untersuchungen, n (%)	10 (16,4)	5 (16,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	16 (26,2)	12 (38,7)
Hypercholesterinämie, n (%)	4 (6,6)	4 (12,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	24 (39,3)	8 (25,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	14 (23,0)	3 (9,7)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	14 (23,0)	10 (32,3)
Kopfschmerz, n (%)	4 (6,6)	5 (16,1)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	11 (18,0)	4 (12,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	8 (13,1)	5 (16,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	10 (16,4)	5 (16,1)
Gefäßerkrankungen, n (%)	18 (29,5)	8 (25,8)
Hypertonie, n (%)	15 (24,6)	8 (25,8)
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		

**REAL JP**

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

	<b>Somapacitan (N = 46)</b>	<b>Norditropin® (N = 16)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	54,1 (12,1)	49,3 (11,5)
Median	54	49
Min; Max	20; 75	32; 71
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
18 - 64 Jahre	34 (73,9)	14 (87,5)
≥ 65 Jahre	12 (26,1)	2 (12,5)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Frauen	22 (47,8)	7 (43,8)
Männer	24 (52,2)	9 (56,3)
<b>Frauen auf oraler Östrogentherapie, n (%)</b>		
Ja	4 (8,7)	0
Nein	42 (91,3)	16 (100)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Nicht Hispanisch oder nicht Latino	46 (100)	16 (100)

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

	<b>Somapacitan</b> (N = 46)	<b>Norditropin®</b> (N = 16)
<b>Bevölkerungsgruppe, n (%)</b>		
Asiatisch	46 (100)	16 (100)
<b>Körperhöhe (m)</b>		
MW (SD)	1,61 (0,10)	1,65 (0,06)
Median	1,61	1,63
Min; Max	1,30; 1,81	1,57; 1,77
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
MW (SD)	69,4 (22,7)	67,9 (12,0)
Median	64,5	63,7
Min; Max	34,5; 150,5	54,0; 93,3
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	26,4 (6,7)	24,8 (3,7)
Median	24,3	24,6
Min; Max	17,0; 51,9	19,2; 32,8
<b>Auftreten des Wachstumshormonmangels, n (%)</b>		
Kindesalter – Idiopathisch	4 (8,7)	1 (6,3)
Kindesalter - Organisch	5 (10,9)	1 (6,3)
Erwachsenenalter	37 (80,4)	14 (87,5)
<b>Dosis der Somatotropin-Vortherapie (mg)</b>		
MW (SD)	0,3 (0,2)	0,3 (0,1)
Median	0,3	0,2
Min; Max	0,1; 1,0	0,2; 0,7
<b>Dauer der Somatotropin-Vortherapie (Jahre)</b>		
MW (SD)	2,0 (1,9)	1,8 (1,1)
Median	1,3	1,2
Min; Max	0,5; 7,3	0,6; 3,9
<b>Zeit seit der Diagnose des Wachstumshormonmangels (Jahre)</b>		
MW (SD)	6,4 (4,1)	6,4 (3,0)
Median	6,2	6,4
Min; Max	0,8; 17,0	1,8; 11,9
<b>IGF-1 SDS zu Baseline</b>		
MW (SD)	0,64 (0,72)	0,88 (0,82)
MW: Mittelwert; 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 4-18: Häufigste Begleitmedikation der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL JP, FAS)

<b>ATC-Gruppe (4. Ebene)</b>	<b>Somapacitan</b> (N = 46)	<b>Norditropin®</b> (N = 16)
<b>Wirkstoff</b>		
Multiple ATC, n (%)	43 (93,5)	13 (81,3)

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

<b>ATC-Gruppe (4. Ebene)</b>	<b>Somapacitan</b>	<b>Norditropin®</b>
<b>Wirkstoff</b>	(N = 46)	(N = 16)
Hydrocortison, n (%)	35 (76,1)	11 (68,8)
Desmopressinacetat, n (%)	10 (21,7)	7 (43,8)
Loxoprofen Natrium Dihydrat, n (%)	9 (19,6)	0
Estradiol, n (%)	4 (8,7)	2 (12,5)
Medroxyprogesteronacetat, n (%)	4 (8,7)	2 (12,5)
Dexamethason, n (%)	0	2 (12,5)
Schilddrüsenhormone, n (%)	33 (71,7)	14 (87,5)
Levothyroxin-Natrium, n (%)	33 (71,7)	14 (87,5)
3-Oxoandrost-4-Derivate, n (%)	12 (26,1)	2 (12,5)
Testosteron Enantat, n (%)	11 (23,9)	1 (6,3)
Benzodiazepin-Derivate, n (%)	0	2 (12,5)
Dihydropyridin-Derivate, n (%)	8 (17,4)	1 (6,3)
HMG-CoA-Reduktasehemmer, n (%)	17 (37,0)	5 (31,3)
Rosuvastatin Calcium, n (%)	6 (13,0)	2 (12,5)
Atorvastatin Calcium, n (%)	7 (15,2)	0
Protonenpumpenhemmer, n (%)	5 (10,9)	0
Andere Lipid modifizierenden Mittel, n (%)	6 (13,0)	2 (12,5)
Ezetimib, n (%)	5 (10,9)	1 (6,3)
Fibrate, n (%)	3 (6,5)	3 (18,8)
Bezafibrat, n (%)	2 (4,3)	2 (12,5)
Gonadotropine, n (%)	3 (6,5)	3 (18,8)
Choriongonadotrophin, n (%)	3 (6,5)	3 (18,8)
Harnsäurehemmende Präparate, n (%)	6 (13,0)	0
Febuxostat, n (%)	5 (10,9)	0
Schilddrüsenhormone, n (%)	33 (71,7)	14 (87,5)
Fettsäurederivate, n (%)	0	2 (12,5)
Natriumvalproat, n (%)	0	2 (12,5)
Begleitmedikation bei mind. 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation		

Tabelle 4-19: Häufigste Begleiterkrankungen der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REAL JP, FAS)

<b>SOC</b>	<b>Somapacitan</b>	<b>Norditropin®</b>
<b>PT</b>	(N = 46)	(N = 16)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	44 (95,7)	16 (100)
Hypopituitarismus, n (%)	37 (80,4)	15 (93,8)
Diabetes insipidus, n (%)	8 (17,4)	6 (37,5)
Hypogonadismus, n (%)	3 (6,5)	2 (12,5)
Sekundäre Hypothyreose, n (%)	1 (2,2)	3 (18,8)

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

<b>SOC PT</b>	<b>Somapacitan (N = 46)</b>	<b>Norditropin® (N = 16)</b>
Hyperprolaktinämie, n (%)	1 (2,2)	3 (18,8)
Sekundärer Hypogonadismus, n (%)	0	2 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	33 (71,7)	10 (62,5)
Dyslipidämie, n (%)	14 (30,4)	9 (56,3)
Hyperlipidämie, n (%)	14 (30,4)	1 (6,3)
Hyperurikämie, n (%)	10 (21,7)	1 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	21 (45,7)	3 (18,8)
Osteoporose, n (%)	9 (19,6)	1 (6,3)
Rückenschmerzen, n (%)	6 (13,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	16 (34,8)	6 (37,5)
Kopfschmerzen, n (%)	10 (21,7)	3 (18,8)
Gedächtnisstörung, n (%)	0	2 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	14 (30,4)	4 (25,0)
Obstipation, n (%)	4 (8,7)	2 (12,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung, n (%)	5 (10,9)	0
Gefäßerkrankungen, n (%)	15 (32,6)	1 (6,3)
Hypertonie, n (%)	15 (32,6)	1 (6,3)
Augenerkrankungen, n (%)	10 (21,7)	3 (18,8)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	10 (21,7)	3 (18,8)
Hepatische Steatose, n (%)	7 (15,2)	3 (18,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)	9 (19,6)	4 (25,0)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	5 (10,9)	6 (37,5)
Jahreszeitbedingte Allergie, n (%)	5 (10,9)	4 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	8 (17,4)	2 (12,5)
Allergische Rhinitis, n (%)	6 (13,0)	1 (6,3)
Asthma, n (%)	2 (4,3)	2 (12,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	6 (13,0)	3 (18,8)
vorzeitige Menopause, n (%)	6 (13,0)	1 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	7 (15,2)	1 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	5 (10,9)	2 (12,5)
Schlaflosigkeit, n (%)	5 (10,9)	2 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	3 (6,5)	3 (18,8)
Anämie, n (%)	1 (2,2)	3 (18,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	3 (6,5)	2 (12,5)

<b>SOC</b> <b>PT</b>	<b>Somapacitan</b> (N = 46)	<b>Norditropin®</b> (N = 16)
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 1**

Die Studie REAL 1 ist eine randomisierte, Placebo- und aktiv kontrollierte multizentrische und multinationale Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich subkutan (s.c.) angewendetem Somapacitan im Vergleich zur einmal wöchentlichen Gabe von Placebo und einmal täglichen Anwendung von Norditropin® bei erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel.

Die REAL 1 besteht aus einer 35-wöchigen Hauptphase (8-wöchige Titrationsphase, 26-wöchige Erhaltungsphase mit anschließendem 1-wöchigen Washout) und der daran anschließenden 53-wöchigen Extensionsphase (erneute 8-wöchige Titration, 44-wöchige Erhaltungsphase mit anschließendem 1-wöchigen Washout). Die Washout-Phasen wurden eingeplant, um ein potenzielles Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Somapacitan bzw. humanes Wachstumshormon besser detektieren zu können. Nach dem Screening wurden 301 erwachsene Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel in einem Verhältnis von 2:1:2 auf die Behandlung mit Somapacitan (N = 121), Placebo (N = 61) oder Norditropin® (N = 119) randomisiert. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht (Frauen oder Männer), Region (Japan oder Rest der Welt) sowie Diabetes-Status (Diabetes mellitus-Diagnose liegt vor: ja oder nein) stratifiziert. In der Hauptphase war die zugewiesene Behandlung mit Somapacitan und Placebo doppelt verblindet, die Behandlung mit Norditropin® hingegen erfolgte offen. Ein Patient der Somapacitan-Gruppe wurde randomisiert, erhielt jedoch keine Studienmedikation (Studienabbruch aufgrund einer bevorstehenden Knieoperation) und wurde in den Analysen nicht berücksichtigt.

Nach Beendigung der Hauptphase wechselten Patienten der Placebo-Gruppe auf die Behandlung mit Somapacitan (Placebo/Somapacitan-Gruppe, N = 61). Patienten der Somapacitan-Gruppe führten ihre Behandlung fort (Somapacitan/Somapacitan-Gruppe, N = 121). Patienten, der Norditropin®-Gruppe, die ihre Behandlung in der Hauptphase abgeschlossen hatten, wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlung mit Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan, N = 51) bzw. die Fortführung der Behandlung mit Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®, N = 52) erneut randomisiert (unter Anwendung gleicher Stratifizierungsfaktoren). Die Behandlung in der Extensionsphase erfolgte für alle Behandlungsgruppen offen. Patienten aus der Norditropin®-Gruppe, die ihre Behandlung in der Hauptphase vorzeitig abbrachen, wurden nicht erneut randomisiert und erhielten in der Extensionsphase keine Studienmedikation (Norditropin®/(-)-Gruppe, N = 16).

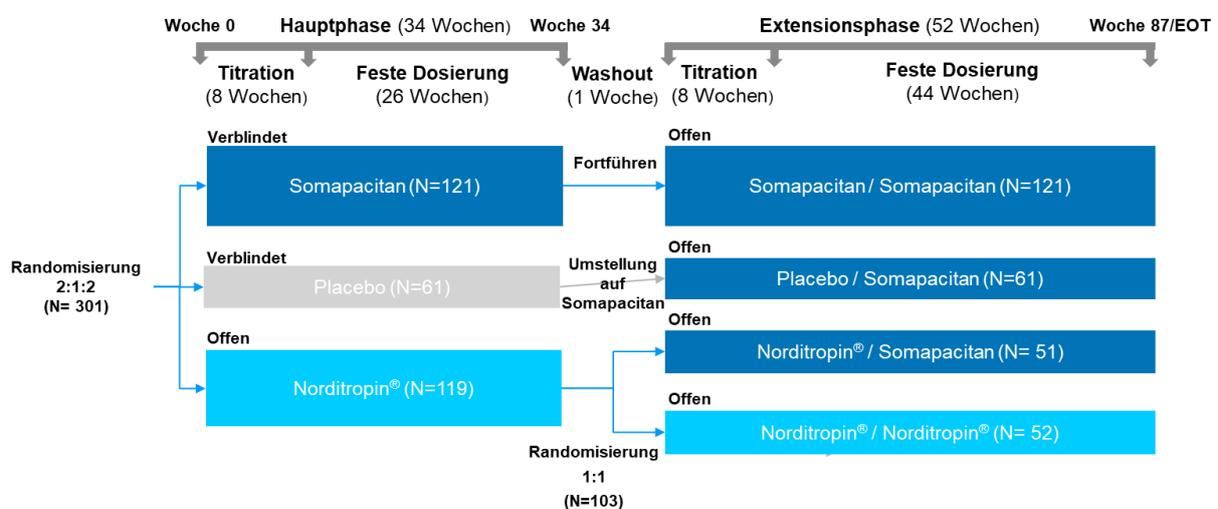


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie REAL 1.

Quelle: Eigene Darstellung

## REAL 2

Die Studie REAL 2 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase 3a-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Therapiezufriedenheit bei erwachsenen Patienten mit einer einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung von Somapacitan im Vergleich zur einmal täglichen Anwendung von Norditropin®. Insgesamt 92 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Somapacitan (N = 61) oder Norditropin® (N = 31) randomisiert und für insgesamt 26 Wochen behandelt (8 Wochen Titration mit anschließender 18-wöchiger Erhaltungsphase). Die Randomisierung wurde nach Geschlecht (Frauen oder Männer), Region (Japan oder Rest der Welt) sowie Diabetes-Status (Diabetes mellitus-Diagnose liegt vor: ja oder nein) stratifiziert.

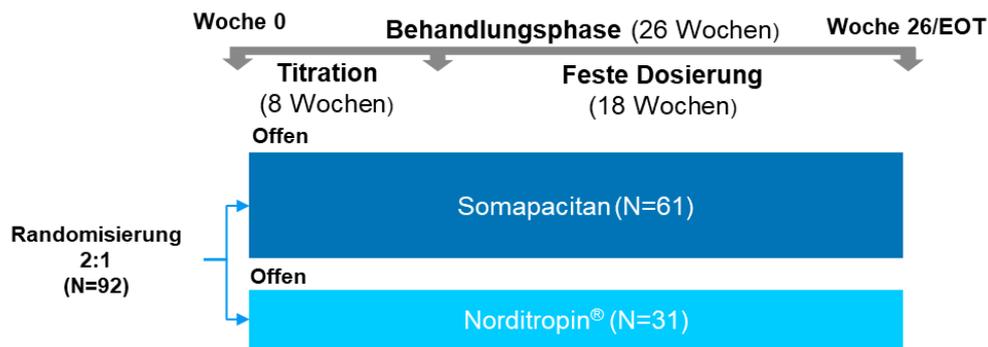


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie REAL 2.

Quelle: Eigene Darstellung

**REAL JP**

Die Studie REAL JP ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase 3a-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Therapiezufriedenheit bei japanischen Patienten mit Wachstumshormonmangel und Vortherapie mit hGH, die mit einmal wöchentlich subkutan angewendetem Somapacitan im Vergleich zu einmal täglich subkutan angewendetem Norditropin® behandelt wurden. Zu Studienbeginn wurden 62 Patienten im Verhältnis 3:1 auf die Behandlung mit Somapacitan (N = 46) oder Norditropin® (N = 16) randomisiert und für insgesamt 52 Wochen behandelt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Behandlungsphase umfasste eine 20-wöchige Dosistitration- und eine anschließende 32-wöchige Erhaltungsphase mit fester Dosierung, gefolgt von einer einwöchigen Washout-Phase.

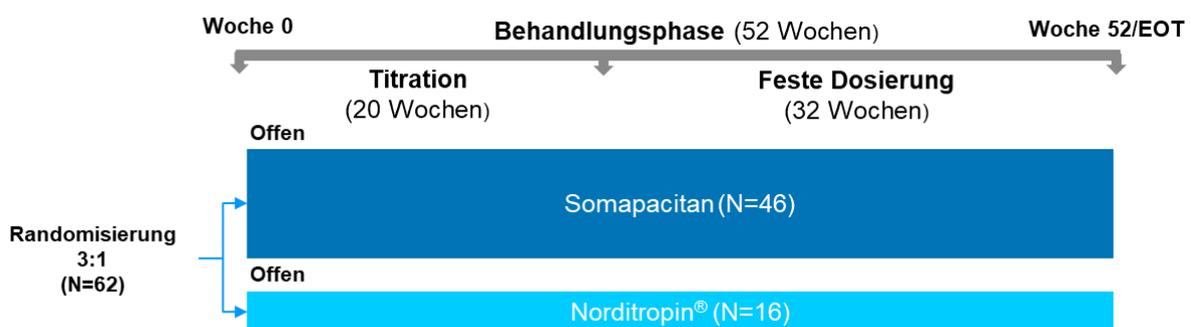


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie REAL JP.

Quelle: Eigene Darstellung

## Patientenpopulation

### *REAL 1*

#### *Patientenselektion*

In der REAL 1-Studie wurden erwachsene Patienten im Alter von 23 bis 79 Jahren mit einer bestätigten Diagnose des Wachstumshormonmangels eingeschlossen. Eine Diagnose galt als bestätigt, wenn die höchste gemessene GH-Konzentration in einem Wachstumshormonstimulationstest entweder

- bei einem Insulintoleranztest oder Glukagontest die Schwelle von  $< 3$  ng/ml unterschritt, oder
- bei einem Wachstumshormon-Releasing Hormon (GHRH) und Arginin-Test eine Body-Mass-Index (BMI)-abhängige Schwelle von 11 ng/ml (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) bzw. 8 ng/ml (BMI 25 - 30 kg/m<sup>2</sup>) bzw. 4 ng/ml (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) unterschritt oder
- mindestens drei Hypophysenhormon-Defizienzen vorlagen und ein IGF-1 SDS von  $< -2,0$  gemessen wurde.

Für Studienzentren in Japan galt die Ausnahme, dass Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter mindestens eines und Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels im Kindesalter mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen mussten (jeweils unter Verwendung eines Assays mit rekombinantem Wachstumshormonstandard):

- Insulintoleranztest: GH-Spitzenkonzentration von  $\leq 1,8$  ng/ml
- Glukagontest: GH-Spitzenkonzentration von  $\leq 1,8$  ng/ml
- GHRP-2 Toleranztest: GH-Spitzenkonzentration von  $\leq 9$  ng/ml

Patienten sollten entweder noch keine Wachstumshormonbehandlung erhalten haben oder für mindestens 180 Tage vor der Randomisierung mit keinem humanen Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretion stimulierenden Substanzen behandelt worden sein. Sofern Patienten bereits eine Substitution anderer Hypophysenhormone erhielten, musste diese gemäß Einschätzung des Prüfarztes seit mindestens 90 Tagen vor der Randomisierung stabil und angemessen sein.

#### *Patientencharakteristika*

Zu Studienbeginn wurden insgesamt 301 Patienten auf die Behandlung mit Somapacitan, Placebo oder Norditropin® (im Verhältnis von 2:1:2) randomisiert. Da der Placebo-Vergleich nicht der Versorgungsrealität bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel entspricht, sind die in der Placebo-kontrollierten Behandlungsgruppe gewonnenen Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext

übertragbar und für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Auf die Charakteristika dieser Patientengruppe wird nicht weiter eingegangen.

Das Durchschnittsalter der in die REAL 1 eingeschlossenen Patienten lag bei etwa 45 Jahren, Frauen und Männer waren etwa gleich häufig vertreten. Die meisten Patienten waren weiß (ca. 65 %) oder asiatisch (ca. 30 %). Etwa 26 % der Patienten kamen aus den USA und etwa 15 % aus Japan, ca. 10 % aus Australien und jeweils 9,3 % aus Indien bzw. Rumänien. Weitere Patienten wurden in Studienzentren in Europa, Asien und Südafrika rekrutiert.

Als Stratifizierungsmerkmale bei der Randomisierung wurden die Geschlechterverteilung, der Anteil japanischer Patienten sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus berücksichtigt, so dass diese Charakteristika zwischen allen Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt waren. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Baseline lag bei etwa 45 Jahren (Somapacitan: 44,6 Jahre; Norditropin®: 45,7 Jahre). Bei knapp einem Drittel der Patienten wurde der Wachstumshormonmangel im Kindesalter diagnostiziert (Somapacitan: 31,7 %; Norditropin®: 27,7 %). Körpermaße wie Körperhöhe, Körpergewicht, BMI und Taillenumfang waren zwischen der Somapacitan- und der Norditropin®-Gruppe weitgehend ausgeglichen (siehe Tabelle 4-11).

Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Unterschied im Anteil der Frauen mit oraler Östrogen-therapie zwischen den beiden Behandlungsarmen (Somapacitan: 31,7 %; Norditropin®: 19,3 %). Bekanntermaßen ist die Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon und die IGF-1-Antwort bei Frauen, die orale Östrogene einnehmen, verringert, so dass höhere Dosen und eine längere Dosistitration erforderlich sein können [1, 6]. Eine Überrepräsentation dieser Patientengruppe in der Somapacitan-Gruppe im Vergleich zur Norditropin®-Gruppe kann demnach die Interpretation des Behandlungseffekts beeinträchtigen [5].

Für die Extensionsphase wurden Patienten der Norditropin®-Gruppe, die an der Extensionsphase teilnahmen, auf die Behandlung mit Norditropin® oder Somapacitan erneut randomisiert. Der Unterschied im Anteil der Frauen mit oraler Östrogen-therapie in der Somapacitan/Somapacitan-Gruppe (31,7 %) war etwa doppelt so hoch wie in der neu entstandenen Norditropin®/Norditropin®-Gruppe (15,4 %, siehe Tabelle 4-11). Die Baseline-Charakteristika der neu entstandenen Norditropin®/Somapacitan-Gruppe und der Norditropin®/Norditropin®-Gruppe waren weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-11).

Patienten der Norditropin®/(-)-Gruppe, welche nicht erneut randomisiert wurden und in der Extensionsphase keine Studienmedikation erhielten, waren zu einem höheren Anteil männlich (62,5 %, siehe Tabelle 4-11). Die übrigen Charakteristika waren gegenüber den anderen Gruppen ausgeglichen.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten lagen weitere endokrine Störungen (ca. 94 %) als Begleiterkrankungen vor (siehe Tabelle 4-13). Hierzu zählten beispielsweise Erkrankungen wie Hypopituitarismus, Hypothyreose, Hypogonadismus und Diabetes insipidus. Wie erwartet wurden auch mit Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen assoziierte Leiden wie Hypertonie und Dyslipidämie häufig berichtet.

Als Begleitmedikamente wurden am häufigsten Thyroxin, Hydrocortison, Prednisolon, Prednison, Testosteron, Desmopressin, Paracetamol, Ibuprofen und Vitamin D eingesetzt (siehe Tabelle 4-12).

## **REAL 2**

### *Patientenselektion*

In die Studie REAL 2 wurden erwachsene Männer und Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel eingeschlossen, die den nachfolgend genannten Kriterien entsprechen mussten.

Bei Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter musste entweder ein isolierter Wachstumshormonmangel oder eine multiple Hypophysenhormondefizienz in Folge einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung, eines chirurgischen Eingriffs, einer Strahlungs-therapie oder eines Schädel-Hirn-Traumas diagnostiziert worden sein. Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit mussten bereits in der Kindheit Wachstumshormon-defizient in Folge einer kongenitalen, genetischen, erworbenen oder idiopathischen Ursache gewesen sein.

Sowohl die Diagnosestellung als auch die Aufnahme der Behandlung mit humanem Wachstumshormon mussten zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 180 Tage zurückliegen. Da das primäre Ziel der Studie REAL 2 die Untersuchung der Sicherheit darstellte, sollte durch den Einschluss von Patienten mit stabiler Behandlung sichergestellt sein, dass sich die Wirksamkeitsparameter stabilisiert hatten. Auch bestehende Hormonersatztherapien anderer Hormondefizienzen mussten nach Ansicht des Prüfarztes seit mindestens 90 Tagen vor der Randomisierung stabil eingestellt und angemessen sein.

### *Patientencharakteristika*

Die Studie REAL 2 war auf europäische und japanische Studienzentren beschränkt. So waren etwa 81 % der Studienteilnehmer europäischer Herkunft, die übrigen Patienten kamen aus Japan (siehe Tabelle 4-14). Etwa 60 % der Patienten waren weiß und jeweils 20 % asiatisch bzw. ohne Angabe. Als Stratifizierungsmerkmal war das Geschlechterverhältnis in beiden Studienarmen nahezu gleichverteilt (Somapacitan: 45,9 % Frauenanteil; Norditropin®: 45,2 % Frauenanteil). Auch der Anteil von Frauen mit oraler Östrogen-therapie unterschied sich nur unwesentlich (Somapacitan: 14,8 %; Norditropin®: 12,9 %). Bei etwa 60,7 % der Somapacitan-Gruppe bzw. 67,7 % der Patienten der Norditropin®-Gruppe trat der Wachstumshormonmangel erstmalig im Erwachsenenalter auf. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Baseline unterschied sich nur geringfügig zwischen den Behandlungsgruppen (Somapacitan: 48,1 Jahre bzw. Norditropin®: 51,7 Jahre), es zeigten sich jedoch deutlichere Unterschiede im Anteil älterer Patienten (> 60 Jahre) zwischen den Behandlungsarmen (Somapacitan: 26,2 %; Norditropin®: 48,4 %). Parameter wie Körperhöhe, Gewicht und BMI waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Zu Baseline war der IGF-1 SDS im Somapacitan-Arm mit 0,28 jedoch deutlich niedriger als im Norditropin®-Arm mit 0,91. Da sich die durchschnittliche Wachstumshormondosis vor Studieneinschluss zwischen den beiden Behandlungsarmen nur geringfügig unterschied (Somapacitan: 0,47 mg/Tag; Norditropin®: 0,53 mg/Tag), könnte

dieser Unterschied auf den höheren Anteil älterer (> 60 Jahre) Patienten im Norditropin®-Arm zurückzuführen sein, die bekanntermaßen besser auf Wachstumshormon ansprechen und eine niedrigere Dosis an Wachstumshormon benötigen, um gleiche IGF-1-Spiegel zu erreichen [1].

Wie auch in den anderen Studien, zählten zu den häufigsten Begleiterkrankungen diverse endokrine Störungen wie Hypopituitarismus, Hypothyreose und Diabetes insipidus (siehe Tabelle 4-16).

Als Begleitmedikation zu Baseline wurden am häufigsten Präparate zur hormonellen Substitution wie Schilddrüsenhormone, Androgene, sowie Derivate des antidiuretischen Hormons Vasopressin eingesetzt (siehe Tabelle 4-15).

## **REAL JP**

### *Patientenselektion*

In die Studie REAL JP wurden erwachsene Männer und Frauen aus Japan im Alter von 18 bis 79 Jahren mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel eingeschlossen, der den nachfolgend genannten Kriterien entsprechen musste. Bei Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter musste entweder ein isolierter Wachstumshormonmangel oder eine multiple Hypophysenhormondefizienz in Folge einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung, eines chirurgischen Eingriffs, einer Strahlentherapie oder eines Schädel-Hirn-Traumas diagnostiziert worden sein. Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit mussten bereits in der Kindheit wachstumshormondefizient in Folge einer kongenitalen, genetischen, erworbenen oder idiopathischen Ursache gewesen sein.

Wie auch in der REAL 2-Studie mussten sowohl die Diagnosestellung als auch die erstmalige Aufnahme der Behandlung mit humanem Wachstumshormon zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 180 Tage zurückliegen. Auch etwaige bestehende Hormonersatztherapien gegen andere Hormondefizienzen mussten nach Beurteilung durch den Prüfarzt seit mindestens 90 Tagen vor der Randomisierung stabil eingestellt und angemessen sein. Abweichend von der REAL 2 betrug die Dauer der Titrationsphase in der REAL JP jedoch 20 Wochen (anstatt 8 Wochen in der REAL 2). Außerdem wurde, basierend auf Erfahrungen aus der REAL 2-Studie, als zusätzliches Einschlusskriterium in der REAL JP-Studie die Bedingung, dass der IGF-1-Spiegel im alters- und geschlechtsadjustierten Referenzbereich ( $-2 \leq \text{SDS} \leq +2$ ) liegen musste, aufgenommen. Dies wurde als notwendig erachtet, da in der REAL 2 zu Baseline und während der Dosistitrationsphase Patienten einen IGF-1 SDS von  $< -2$  aufwiesen und dieser in der Somapacitan-Gruppe zudem höher war, was eine adäquate Bewertung des Behandlungseffekts erschwerte.

### *Patientencharakteristika*

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen der REAL JP waren insgesamt ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Baseline in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe betrug 54,1 bzw. 49,3 Jahre. Der Frauenanteil lag bei 47,8 % in der Somapacitan- und 43,8 % in der Norditropin®-Gruppe. Bei der Mehrheit der Patienten

(Somapacitan: 80,4 %; Norditropin®: 87,5 %) trat der Wachstumshormonmangel erstmalig im Erwachsenenalter auf. Alle Patienten waren japanischer Herkunft. Die durchschnittliche Wachstumshormondosis zu Studienbeginn lag bei 0,31 mg/Tag bzw. 0,29 mg/Tag. Auch die IGF-1 SDS-Werte zu Baseline waren mit 0,64 bzw. 0,88 zwischen den Behandlungssarmen weitgehend vergleichbar.

Als Begleiterkrankungen kamen am häufigsten diverse endokrine Störungen, darunter Hypopituitarismus, Hypothyreose und Diabetes insipidus, sowie Stoffwechselstörungen (z. B.: Dyslipidämie) vor (siehe Tabelle 4-19).

Als Begleitmedikationen kamen am häufigsten Schilddrüsenhormone, Statine und Androgene zum Einsatz (siehe Tabelle 4-18).

### **Studiendauer**

In allen drei Studien hat die überwiegende Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsgruppen ihre zugewiesene Behandlung und behandlungsfreie Nachbeobachtung vollständig absolviert. Folglich entsprach die in den Studien tatsächlich berichtete Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer im Wesentlichen der gemäß Studienprotokoll geplanten Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen der jeweiligen Studie.

#### ***REAL 1***

Gemäß Studienprotokoll sollte die geplante Beobachtungsdauer in der Hauptphase der Studie REAL 1 insgesamt 35 Wochen betragen, davon 34 Wochen Behandlung und eine Woche behandlungsfreier Zeitraum (Washout). In der Hauptphase der REAL 1 Studie wurden Patienten der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe für durchschnittlich 34,6 Wochen bzw. 33,9 Wochen tatsächlich beobachtet. Die Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen betrug im Durchschnitt 33,1 Wochen bzw. 32,2 Wochen.

An die Hauptphase schloss sich die Extensionsphase mit einer geplanten Beobachtungsdauer von 53 Wochen an, bestehend aus einem Behandlungszeitraum von 52 Wochen und einer einwöchigen behandlungsfreien Washout-Phase. Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Beginn der Extensionsphase auf Somapacitan (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe) bzw. Norditropin® (Norditropin®/Norditropin®-Gruppe) neu randomisiert worden waren, wurden in der Extensionsphase im Durchschnitt für 52,3 Wochen bzw. 51,7 Wochen beobachtet und für 50,6 Wochen bzw. 49,9 Wochen behandelt.

Die geplante Beobachtungsdauer über die gesamte Studie (Haupt- und Extensionsphase zusammen) betrug 88 Wochen. Davon entfielen 86 Wochen auf den Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation. Unter Berücksichtigung der Patienten, die sowohl in der Haupt- als auch in der Extensionsphase ihre Studienteilnahme unter der ursprünglich zugewiesenen Behandlung fortführten (Somapacitan/Somapacitan- bzw. Norditropin®/Norditropin®-Gruppe), betrug die durchschnittliche tatsächliche Beobachtungsdauer in diesen Gruppen 84,6 Wochen bzw. 87,1 Wochen. Hiervon wurden Patienten jeweils für 81,4 Wochen bzw. 84 Wochen tatsächlich behandelt.

## **REAL 2**

Die REAL 2-Studie hatte eine geplante Beobachtungsdauer von 27 Wochen, bestehend aus einer 26-wöchigen Behandlungsperiode und einer einwöchigen behandlungsfreien Washout-Phase. Die durchschnittliche tatsächliche Beobachtungsdauer in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe betrug 26,4 Wochen bzw. 25,7 Wochen. Hiervon wurden Patienten der beiden Gruppen jeweils 25,3 Wochen bzw. 24,5 Wochen lang behandelt.

## **REAL JP**

In der REAL JP-Studie sollten Patienten gemäß Studienprotokoll 52 Wochen lang behandelt und anschließend eine Woche lang behandlungsfrei nachbeobachtet werden (Washout-Phase). Die geplante Beobachtungsdauer in der Studie betrug somit insgesamt 53 Wochen. Die durchschnittliche tatsächliche Beobachtungsdauer in der Somapacitan- bzw. Norditropin®-Gruppe betrug 52,6 Wochen bzw. 50,5 Wochen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in beiden Gruppen lag bei jeweils 51,5 Wochen bzw. 48,4 Wochen.

## **Datenschnitte**

Gemäß Studienprotokoll der REAL 1-Studie erfolgte ein Datenschnitt am Ende der Hauptphase, nachdem alle randomisierten Patienten die 15. Visite (Nachbeobachtungsvisite zu Woche 35) beendet oder die Studie in der Hauptphase vorzeitig verlassen hatten. Die Interimsanalyse umfasste alle in der Studie erhobenen Wirksamkeitsendpunkte sowie die bis dato erhobenen Daten zur Sicherheit und stellt die Grundlage für den Studienbericht zur Hauptphase der REAL 1-Studie.

Der finale Datenschnitt am Ende der Extensionsphase der Studie REAL 1 umfasst die Auswertung aller Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.

Hinweis: Gemäß Studienprotokoll wurde ein verblindeter Zwischenbericht zur Bewertung der Immunogenität erstellt, nachdem die ersten 50 Patienten, die der Somapacitan-Behandlung zugewiesen worden waren, die 34-wöchige Behandlung in der Hauptphase beendet hatten. Im globalen Protokoll-Amendment 6 zum Studienprotokoll der REAL 1 wurde konkretisiert, dass in den Bewertungsbericht ausschließlich Sicherheitsdaten eingehen sollen, die für die Bewertung einer möglichen Immunogenität mit Antikörpern gegen Somapacitan oder das humane Wachstumshormon relevant sind.

In den Studien REAL 2 und REAL JP waren vor dem finalen Datenschnitt zum Ende der Behandlungsphase keine weiteren Interimsanalysen geplant.

## **Studienintervention**

### ***Beschreibung der Studieninterventionen und Dosisanpassung in den relevanten Studien***

#### **REAL 1**

In der Hauptphase der REAL 1-Studie wurden Patienten für insgesamt 34 Wochen unter der zugewiesenen Behandlung mit Somapacitan bzw. Placebo (doppelt verblindet) einmal wöchentlich subkutan oder mit Norditropin® (offen) einmal täglich subkutan untersucht. Die

Anfangsdosis war in Abhängigkeit vom Alter bzw. einer oralen Östrogen-Therapie (bei Frauen) jeweils fest vorgegeben (siehe Tabelle 4-20). Diese war so gewählt, dass sie unterhalb der erwarteten Erhaltungsdosis lag. Die Dosis wurde in einer 8-wöchigen Dosistitration nach einem prädefinierten Schema in Abhängigkeit vom individuell gemessenen IGF-1 SDS-Wert auftitriert, um das im Studienprotokoll definierte Titrationsziel von IGF-1 SDS zwischen -0,5 und +1,75 zu erreichen (siehe Tabelle 4-21). Regelmäßig waren insgesamt vier Dosisanpassungen, jeweils zu Woche 2, 4, 6 und 8 in der Hauptphase möglich. Nach Ablauf der 8 Wochen musste die letzte Dosierung bis zum Ende der Hauptphase fest beibehalten werden (Erhaltungsdosis) und durfte nicht mehr verändert werden. Eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken war jedoch über den gesamten Studienzeitraum möglich und lag im Ermessen des Prüfarztes.

Tabelle 4-20: Anfangsdosen für Somapacitan bzw. Norditropin® in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Patientengruppe	Anfangsdosis von Somapacitan	Anfangsdosis von Norditropin®
Patienten zwischen 23 (bzw. 18) <sup>a</sup> und 60 Jahren	1,5 mg/Woche	0,2 mg/Tag
Frauen auf oraler Östrogentherapie, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche	0,3 mg/Tag
Patienten älter als 60 Jahre	1,0 mg/Woche	0,1 mg/Tag

a: Die untere Altersgrenze für die Festlegung der Dosis entsprach dem jeweiligen Einschlusskriterium der Studie (REAL 1: 23 Jahre; REAL 2 und REAL JP: 18 Jahre)

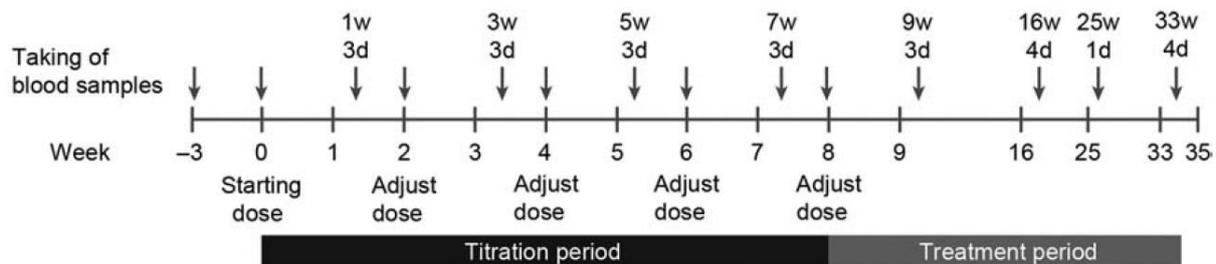


Abbildung 4-5: Zeitlicher Ablauf der Dosistitration in der Hauptphase der Studie REAL 1.

Quelle: [48]

Um den IGF-1 SDS für den nächsten Titrationschritt zu bestimmen, wurde eine Woche und 3 Tage nach der letzten Dosisanpassung eine Blutprobe entnommen und der durch das Zentrallabor bestimmte IGF-1 SDS-Titrationswert in das IV/WRS hochgeladen (siehe Abbildung 4-5). Der jeweils nächste Dosisanpassungsschritt erfolgte 4 Tage nach der Probenentnahme und wurde durch das IV/WRS anhand eines Titrationsalgorithmus bestimmt, welcher den Unterschied im IGF-1 SDS zwischen dem jeweiligen Titrationszeitpunkt und dem Zeitpunkt des Screenings berücksichtigt (siehe Tabelle 4-21). Die Erhöhung der Dosis fiel höher aus, wenn nur eine geringe Änderung im IGF-1 SDS seit Screening zu verzeichnen war.

Das Ausmaß der Dosisanpassung von Somapacitan wurde anhand einer PK/PD-Analyse aus vorhergehenden Studien mit Somapacitan abgeleitet. Für Norditropin® wurde die Dosistitration an bisheriger klinischer Erfahrung, Ergebnissen aus dem Vergleichsarm der Vorstudie NN8640-3947 sowie relevanter Literatur ausgerichtet. Die Titration von Placebo erfolgte nach gleichem Muster wie bei Somapacitan, um eine Entblindung zu vermeiden.

Tabelle 4-21: Dosistitrationsalgorithmus in der Studie REAL 1

IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche + 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Inkrement bzw. Reduktion der Dosis			
	Somapacitan oder Placebo		Norditropin®	
	$\Delta$ IGF-1 SDS > 1 <sup>a</sup>	$\Delta$ IGF-1 SDS ≤ 1 <sup>a</sup>	$\Delta$ IGF-1 SDS > 1 <sup>a</sup>	$\Delta$ IGF-1 SDS ≤ 1 <sup>a</sup>
IGF-1 SDS > 3	-1 mg/Woche		-0,1 mg/Tag	
1,75 < IGF-1 SDS ≤ 3	-0,5 mg/Woche		-0,05 mg/Tag	
-0,5 < IGF-1 SDS ≤ 1,75	Keine Veränderung	+0,5 mg/Woche	Keine Veränderung	+0,05 mg/Tag
-2 < IGF-1 SDS ≤ -0,5	+0,5 mg/Woche	+0,5 mg/Woche	+0,05 mg/Tag	+0,05 mg/Tag
IGF-1 SDS ≤ -2	+1 mg/Woche	+1,5 mg/Woche	+0,1 mg/Tag	+0,2 mg/Tag

Die minimal erlaubte wöchentliche Somapacitan-Dosis lag bei 0,1 mg, die maximale erlaubte wöchentliche Dosis bei 8 mg. Die minimal erlaubte tägliche Norditropin®-Dosis lag bei 0,05 mg, die maximale erlaubte tägliche Dosis bei 1,1 mg.

a: entspricht der Veränderung im IGF-1 SDS seit Screening

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; SDS: *standard deviation score*

In den ersten 8 Wochen (Woche 37, 39, 41 und 43) der Extensionsphase der Studie REAL 1 wurde die Dosistitration ab Woche 35 mit gleicher Methodik wie in der Hauptphase für alle Patienten(gruppen), die Somapacitan bzw. Norditropin® in der Extensionsphase erhielten, wiederholt.

### REAL 2

Die Studie REAL 2 untersuchte die Sicherheit einer einmal wöchentlichen subkutanen Behandlung mit Somapacitan gegenüber der einmal täglichen subkutanen Behandlung mit Norditropin® über insgesamt 26 Wochen. Die Behandlung in der Studie REAL 2 erfolgte offen.

In der REAL 2-Studie wurden die gleichen Anfangsdosen der Studienmedikation wie in der REAL 1-Studie gewählt (siehe Tabelle 4-20) und eine ebenfalls 8-wöchige Dosistitration nach einem festen Schema (jeweils zu Woche 2, 4, 6 und 8 der Studie) in Abhängigkeit vom IGF-1 SDS-Wert durchgeführt, um das prädefinierte Titrationsziel von IGF-1 SDS zwischen 0 und +2 zu erreichen (siehe Tabelle 4-22). Nach Ablauf der 8 Wochen musste die letzte Dosierung bis zum Ende der Behandlungsphase beibehalten werden, wobei eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken über den gesamten Studienzeitraum möglich war und im Ermessen des Prüfarztes lag.

Die Gestaltung der Dosistitrationsphase in der Studie REAL 2 entsprach im Wesentlichen der REAL 1-Studie, allerdings berücksichtigte der Titrationsalgorithmus der REAL 2 abweichende IGF-1 SDS-Intervalle und Dosisänderungen (siehe Tabelle 4-22). Außerdem wurde die Dosiserhöhung in der REAL 2, anders als in der REAL 1, unabhängig vom Ausmaß der beobachteten Änderung im IGF-1 SDS seit Screening bestimmt. Da die Patienten in der REAL 2 gemäß Einschlusskriterium seit mindestens 180 Tagen unter Behandlung mit einem rekombinanten Wachstumshormon-Präparat sein mussten, wurde vor der Randomisierung ein eintägiger Washout durchgeführt, um potenzielle neutralisierende Antikörper besser detektieren zu können.

Tabelle 4-22: Dosistitrationsalgorithmus in den Studien REAL 2 und REAL JP

IGF-1 SDS-Intervall (1 bzw. 3 <sup>a</sup> Wochen + 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Inkrement bzw. Reduktion der Dosis	
	Somapacitan	Norditropin®
IGF-1 SDS > 3	-1 mg/Woche	-0,1 mg/Tag
2 < IGF-1 SDS ≤ 3	-0,5 mg/Woche	-0,05 mg/Tag
0 < IGF-1 SDS ≤ 2	Keine Veränderung	
-2 < IGF-1 SDS ≤ 0	+0,7 mg/Woche	+0,1 mg/Tag
IGF-1 SDS ≤ -2	+1,5 mg/Woche	+0,2 mg/Tag

Die minimal erlaubte wöchentliche Somapacitan-Dosis lag bei 0,1 mg, die maximale erlaubte wöchentliche Dosis bei 8 mg. Die minimal erlaubte tägliche Norditropin®-Dosis lag bei 0,05 mg, die maximale erlaubte tägliche Dosis in der REAL 2 Studie bei 1,1 mg und in der REAL JP-Studie bei 1,0 mg.

a: Der Zeitabschnitt zwischen der letzten Dosisanpassung und der Messung des IGF-1 SDS während der Titrationsphase betrug in der REAL 2: 1 Woche + 3 Tage; in der REAL JP: 3 Wochen + 3 Tage.

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; SDS: *standard deviation score*

### REAL JP

In der Studie REAL JP wurden eingeschlossene Patienten für insgesamt 52 Wochen einmal wöchentlich s. c. mit Somapacitan bzw. einmal täglich s. c. mit Norditropin® behandelt. Wie in den Studien REAL 1 und REAL 2 waren die Anfangsdosen fest vorgegeben (siehe Tabelle 4-20). Abweichend vom Vorgehen in den Studien REAL 1 und REAL 2 wurde die Dosis in einer längeren, 20-wöchigen Titration mit regelhaft insgesamt fünf IGF-1 SDS-abhängigen Dosisanpassungen zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 auftitriert. Nach Ablauf der 20 Wochen wurde die Behandlung unter der letzten verabreichten Dosierung bis zum Ende der Behandlungsphase fortgeführt.

Zur Bestimmung des jeweils nächsten Titrationsschrittes wurde drei Wochen und 3 Tage nach der letzten Dosisanpassung der IGF-1 SDS gemessen. Die nächste Dosisanpassung erfolgte 4 Tage später. Nach der letzten Dosisanpassung zu Woche 20 wurde die Dosierung nicht mehr verändert. Eine Dosisreduktion aufgrund von Sicherheitsbedenken war jedoch wie in den anderen REAL-Studien über den gesamten Studienzeitraum möglich und lag im Ermessen des Prüfarztes.

Die anstehende Dosisänderung wurde mit dem gleichen Titrationsalgorithmus wie in der REAL 2 Studie ermittelt (siehe Tabelle 4-22). Auch hier wurde die Dosiserhöhung allein durch den letzten vor der Titrationsvisite gemessenen IGF-1 SDS-Wert bestimmt.

### **Beurteilung der Prüfintervention**

#### *Kriterien für den zulassungskonformen Einsatz von Somapacitan gemäß Fachinformation*

Die Fachinformation von Somapacitan schreibt eine individuelle Dosisanpassung für jeden erwachsenen Patienten vor [6]. Es wird empfohlen, die Dosis allmählich, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, in Abständen von 2 - 4 Wochen schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg zu erhöhen, ohne die maximal zugelassene Dosis von 8 mg Somapacitan pro Woche zu überschreiten. Für die Titration kann der IGF-1-Serumspiegel als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für die Dosistitration wird angestrebt, einen IGF-1 SDS-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Wenn dieser Zielbereich nicht innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden kann oder der Patient nicht das gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

*Die Somapacitan-Dosis wurde bei einem Anteil der Patienten nicht zulassungskonform titriert und war unzureichend.*

Die in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP eingesetzten durchschnittlichen Erhaltungsdosen sind in Tabelle 4-23, Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 dargestellt. In allen drei Studien lagen die verabreichten Erhaltungsdosen in beiden Behandlungsgruppen im unteren Bereich der jeweils zugelassenen Dosis.

Tabelle 4-23: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL 1

Behandlungsgruppe	Hauptphase		Extensionsphase		
	Somapacitan	Norditropin®	re-randomisiert		nicht re-randomisiert
			Norditropin®/ Norditropin®	Norditropin®/ Somapacitan	Norditropin®/-
(N = 120)	(N = 119)	(N = 52)	(N = 51)	(N = 16)	
Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup> in der Hauptphase, Mittelwert (SD)	2,52 (1,44)	0,33 (0,19)	0,31 (0,18)	0,33 (10,17)	0,42 (0,23)
Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup> in der Extensionsphase, Mittelwert (SD)	2,33 (1,27)	-	0,27 (0,15)	2,61 (1,31)	-

Tabelle 4-24: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL 2

Behandlungsgruppe	Somapacitan (N = 61)	Norditropin® (N = 31)
Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup> , Mittelwert (SD)	1,96 (1,45)	0,20 (0,14)
a: entspricht einmal wöchentlicher Dosis für Somapacitan und Placebo bzw. einmal täglicher Dosis für Norditropin®; Erhaltungsdosis nach letzter Dosistitration zu Visite 11; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-25: Durchschnittlich eingesetzte Erhaltungsdosen in der Studie REAL JP

Behandlungsgruppe	Somapacitan (N = 46)	Norditropin® (N = 16)
Erhaltungsdosis (mg) <sup>a</sup> , Mittelwert (SD)	1,78 (1,06)	0,20 (0,08)
a: entspricht einmal wöchentlicher Dosis für Somapacitan und Placebo bzw. einmal täglicher Dosis für Norditropin®; Erhaltungsdosis nach letzter Dosistitration zu Visite 12 SD: Standardabweichung		

Zur Bewertung der Studieninterventionen werden die Anteile der Patienten im Somapacitan-Arm der jeweiligen Studie bzw. in der REAL 1 des jeweiligen Studienabschnitts betrachtet, die gemäß der Vorgabe in der Fachinformation von Somapacitan nach der Dosistitration einen IGF-1 SDS-Spiegel im altersangepassten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS zwischen 0 und +2 erreichten (vgl. Tabelle 4-26).

- In der Studie REAL 1 haben 51,2 % (62/121) der Patienten der Somapacitan-Gruppe in der 8-wöchigen Dosistitration der Hauptphase den altersangepassten oberen Referenzbereich erreicht. Über den gesamten Studienzeitraum, d. h. Haupt- und Extensionsphase, betrachtet haben 34,7 % (42/121) der zu Studienbeginn auf die Behandlung mit Somapacitan randomisierten Patienten (Somapacitan/Somapacitan-Gruppe) den altersangepassten oberen Referenzbereich in beiden Titrationsphasen erreicht. Patienten der Norditropin®-Gruppe, die zu Beginn der Extensionsphase auf die Behandlung mit Somapacitan neu randomisiert worden waren (Norditropin®/Somapacitan-Gruppe), erreichten in 43,1 % (22/51) der Fälle den altersangepassten oberen Referenzbereich nach der Dosistitration der Extensionsphase.
- In der Studie REAL 2 haben 55,7 % (34/61) der Patienten der Somapacitan-Gruppe innerhalb der 8-wöchigen Dosistitration den altersangepassten oberen Referenzbereich erreicht.
- In der Studie REAL JP haben 80,4 % (37/46) der Patienten der Somapacitan-Gruppe den Zielbereich im Rahmen der 20-wöchigen Dosistitration erreicht. Bei einem dieser Patienten wurde nach der letzten Titrationsvisite zwar ein IGF-1 SDS > 2 gemessen, allerdings lagen

die IGF-1 SDS-Werte im weiteren Studienverlauf im altersangepassten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS 0 bis +2.

Es zeigt sich, dass in den Studien REAL 1 und REAL 2 ein beträchtlicher Anteil der Patienten den durch die Fachinformation von Somapacitan vorgegebenen Zielbereich für die Dosis titration nicht erreicht hatte. Die Dosis titration in den Studien orientierte sich zwar an einem prädefinierten IGF-1 SDS-Zielwert, war jedoch auch zeitlich begrenzt. Alle Patienten, die das Titrationsziel innerhalb der jeweils 8- bzw. 20-wöchigen Titrationsphase nicht erreicht hatten, d.h. einen IGF-1 SDS  $< 0$  nach dem letzten Titrations schritt hatten, wurden gemäß Studienprotokoll dennoch in die feste Dosierungsphase überführt und führten die Behandlung unter der letzten Dosierung als Erhaltungsdosis fort. Gemäß Fachinformation hätte die Dosis titration für diese Patienten bis zum Erreichen des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS zwischen 0 und +2) oder der Vollendung der 12-monatigen Titrationsfrist fortgesetzt werden müssen. Bei diesen Patienten erfolgte die Anwendung von Somapacitan nicht zulassungskonform und das Potenzial für individuelle Dosis optimierungen konnte nicht ausgeschöpft werden. Wie die Aussagen der Zulassungsbehörde EMA bestätigen, ist davon auszugehen, dass diese Patienten eine unzureichende Somapacitan-Dosis erhielten [5].

Tabelle 4-26: IGF-1 SDS im Somapacitan-Arm in der Titrationsphase

IGF-1 SDS	REAL 1 (Gesamt) (N = 121)	REAL 1 (Hauptphase) (N = 121)	REAL 1 (Extensions- phase) (N = 51)	REAL 2 (N = 61)	REAL JP (N = 46)
IGF-1 SDS 0 bis 2, n (%)	42 (34,7) <sup>a</sup>	62 (51,2)	22 (43,1)	34 (55,7)	36 (78,3)
IGF-1 SDS $\geq 0$ , n (%)	45 (37,2) <sup>a</sup>	63 (52,1)	22 (43,1)	34 (55,7)	37 (80,4)
IGF-1 SDS $< 0$ , n (%)	67 (55,4) <sup>b</sup>	57 (47,1)	29 (56,9)	26 (42,6)	9 (19,6)
IGF-1 SDS $> 2$ , n (%)	3 (2,5) <sup>b</sup>	1 (0,8)	0	0	1 (2,2) <sup>c</sup>
Keine Daten, n (%)	9 (7,4)	1 (0,8)	0	1 (1,6)	0
<p>a: IGF-1 SDS-Wert wurde in beiden Titrationsphasen (sowohl in der Haupt- als auch Extensionsphase) erreicht.</p> <p>b: IGF-1 SDS-Wert wurde in mindestens einer Titrationsphase (Haupt- oder Extensionsphase) erreicht.</p> <p>c: Ein Patient mit IGF-1 SDS <math>&gt; 2</math> hatte in der darauffolgenden Visite ein IGF-1 SDS unter 2 und wurde dementsprechend wieder zulassungskonform behandelt.</p> <p>IGF-1: <i>Insulin-like growth factor 1</i>; SDS: <i>standard deviation score</i></p>					

Der Anteil der Patienten, die den Zielbereich nach der Dosis titration von Somapacitan nicht erreicht hatten, war in den Studien REAL 1 und REAL 2 erheblich höher als in der Studie

REAL JP (vgl. Tabelle 4-26). Dies könnte sich wahrscheinlich auf folgende Unterschiede im Studiendesign und in der Studienpopulation zurückführen lassen:

- Die Dosistitration in den Studien REAL 1 und REAL 2 (vier Dosisanpassungsschritte über 8 Wochen) war gegenüber der REAL JP-Studie stark verkürzt (insgesamt 20 Wochen und fünf Anpassungsschritte). Die verkürzte 8-wöchige Titrationsphase in den Studien REAL 1 und REAL 2 ist durchaus üblich in klinischen Studien zur Beurteilung hormoneller Substitutionstherapien, und dient dem Ziel einer Standardisierung sowie einer Verkürzung der Placebo-Exposition im Setting einer klinischen Studie. Zwar können laut Fachinformation von Somapacitan IGF-1 SDS-Spiegel im Zielbereich in der Regel innerhalb von 8 Wochen Dosistitration erreicht werden, jedoch kann bei einigen Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel eine längere Dosistitration erforderlich sein [6]. Die Fachinformation von Somapacitan räumt für die individuelle Dosisanpassung einen Titrationszeitraum von bis zu 12 Monaten ein, bevor andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden sollten [6]. Die Titrationsdauer in den Studien REAL 1 und REAL 2 war insbesondere für bestimmte Patientengruppen (z. B. Patientinnen auf oraler Östrogentherapie), die weniger gut auf Wachstumshormon-Therapie ansprechen, nicht optimiert, was sich in der relativen Häufigkeit, mit der diese Patientengruppen das vorgegebene Titrationsziel nicht erreichen konnten, widerspiegelt (siehe Tabelle 4-27) [5]. Eine im Rahmen des Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegte *post hoc* durchgeführte Simulationsanalyse zeigte auch, dass bei einer Fortsetzung der Titration in der Hauptphase der Studie REAL 1 über Woche 8 hinaus ca. 90 % der mit Somapacitan behandelten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein IGF-1 SDS  $> 0$  erreicht hätten (siehe Tabelle 4-27) [5]. In dieser Hinsicht bot die längere Titrationsphase der REAL JP ein höheres Dosisoptimierungspotenzial von Somapacitan, was sich in dem höheren Anteil an Patienten, die den altersangepassten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS 0 bis +2 erreichen konnten, widerspiegelt (siehe Tabelle 4-26).
- Das im Studienprotokoll der REAL 1-Studie vorgegebene Zielkriterium für die Dosistitration ( $-0,5 < \text{IGF-1 SDS} \leq 1,75$ ; vgl. Tabelle 4-21) lag unterhalb des durch die Fachinformation von Somapacitan empfohlenen oberen Referenzbereichs von IGF-1 SDS 0 bis +2. Dies könnte dazu geführt haben, dass Patienten, bei niedrigerem IGF-1 SDS als ausreichend eingestellt bewertet wurden und eine notwendige weitere Dosiserhöhung ausgeblieben ist. In gleichem Maße konnte bei bestimmten Patienten mit angemessen hohem IGF-1 SDS-Wert eine Dosisreduktion vorgenommen worden sein.

In den Studien REAL 2 und REAL JP entsprach das Zielkriterium für die Dosistitration hingegen dem gemäß Zulassung von Somapacitan empfohlenen Titrationsziel (IGF-1 SDS 0 bis +2; vgl. Tabelle 4-22).

- Bestimmte Patientengruppen, wie z. B. Frauen auf oraler Östrogentherapie, die höhere Dosierungen und eine längere Titrationszeit benötigen, um eine optimale Dosis zu erreichen, könnten in der REAL 1-Studie ungleich verteilt gewesen sein [5]. Außerdem

waren Frauen auf oraler Östrogentherapie in den Studienpopulationen der REAL 1 und REAL 2 mit einem höheren Anteil vertreten als in der REAL JP-Studie. Der Baseline-Anteil der Patientinnen auf oraler Östrogentherapie in der REAL 1-Studie (siehe Tabelle 4-11) war nach der initialen Randomisierung in der Somapacitan-Gruppe mit 31,7 % (38/121) wesentlich höher als in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe mit 19,3 % (23/119) oder in der REAL JP-Studie (Somapacitan: 8,7 % (4/46) bzw. Norditropin<sup>®</sup>: 0; siehe Tabelle 4-17). In der REAL 2-Studie war der Anteil der Patientinnen auf oraler Östrogentherapie zwischen den beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar, (Somapacitan: 14,8 % (9/61) bzw. Norditropin<sup>®</sup>: 12,9 % (4/31); siehe Tabelle 4-14), jedoch ebenfalls höher als in der REAL JP-Studie.

- Die Fachinformation von Somapacitan empfiehlt für Patienten, die von einer Behandlung mit einmal täglichem Wachstumshormon auf die Behandlung mit Somapacitan wechseln, höhere Anfangsdosen als für Patienten, die eine Wachstumshormontherapie erstmalig aufnehmen [6]. Folglich hätten alle Somapacitan-behandelten Patienten der Studien REAL 2 und REAL JP eine höhere Anfangsdosis benötigt. Dies gilt gleichermaßen für Patienten der Somapacitan-Gruppe in der REAL 1-Studie, die ihre Behandlung in der Extensionsphase nach einer erneuten Dosis titration fortsetzten bzw. Patienten der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe, die in der Extensionsphase auf die Behandlung mit Somapacitan neu randomisiert wurden und deren Dosen anschließend titriert wurden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einfluss einer geringeren Anfangsdosierung bei einer längeren Titrationszeit mit ausreichend Gelegenheiten zur Dosisanpassung nivelliert werden würde. Dies legt der höhere Anteil der Patienten mit einem IGF-1 SDS im oberen Referenzbereich nach der 20-wöchigen Titrationsphase in der REAL JP-Studie nahe.
- In der REAL 1 wurden die Somapacitan- bzw. Norditropin<sup>®</sup>-Dosen bei allen Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, nach einem einwöchigen Washout erneut titriert. Eine wiederholte Titration ist in der Fachinformation beider Wirkstoffe nicht vorgesehen und entspricht nicht den typischerweise erwarteten Behandlungsabläufen in der klinischen Praxis. Ein potenzieller Einfluss der wiederholten Dosis titration auf das Behandlungsergebnis kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anwendung von Somapacitan in den REAL-Studien bei einem Anteil der Patienten nicht zulassungskonform erfolgt ist, so dass diese Patienten in der Konsequenz eine unzureichende Somapacitan-Dosis erhielten. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign und einer teilweise ungleichmäßigen Verteilung bestimmter Patientengruppen auf die Behandlungsgruppen ist der Anteil betroffener Patienten in den Studien REAL 1 und REAL 2 erheblich höher als in der Studie REAL JP. Da davon auszugehen ist, dass in der klinischen Versorgung die Dosis titration bei diesen Patienten für eine optimale Doseinstellung über einen längeren Therapiezeitraum fortgesetzt werden würde, lassen sich die an diesen Patienten gewonnenen Erkenntnisse nur eingeschränkt auf die tatsächliche Therapiesituation übertragen.

Tabelle 4-27: Anteil der Patienten je Subpopulation der Somapacitan-Gruppe, die ein IGF-1 SDS &gt; 0 erreichten – Hauptphase der Studie REAL 1 (REAL 1 Main)

Kategorie	Subpopulation	IGF-1 SDS > 0 erreicht	Titrationsziel IGF-1 SDS > 0 nicht erreicht	
			Wahrscheinlich erreichbar	Wahrscheinlich nicht erreichbar
Alle*	N	62/116 (53 %)	42/116 (36 %)	12/116 (10 %)
Geschlecht und orale Östrogentherapie	Männer	39/55 (71 %)	16/55 (29 %)	0
	Frauen ohne Östrogentherapie	11/24 (46 %)	12/24 (50 %)	1/24 (4 %)
	Frauen mit oraler Östrogentherapie	12/37 (32 %)	14/37 (38 %)	11/37 (30 %)
Beginn des Wachstums-hormonmangels	Kindesalter	15/38 (39 %)	17/38 (45 %)	6/38 (16 %)
	Erwachsenenalter	47/78 (60 %)	25/78 (32 %)	6/78 (8 %)
Alter	≤ 25 Jahre	4/14 (29 %)	8/14 (57 %)	2/14 (14 %)
	> 25 Jahre	58/102 (57 %)	34/102 (33 %)	10/102 (10 %)

\*Auswertung umfasst alle Patienten, die die Titration vollständig abgeschlossen haben (Populations-PK/PD-Datensatz). Vier Patienten in der FAS-Population (N = 120) wurden nicht als Titrationsabsolventen gewertet. Patienten wurden danach gruppiert, ob sie ein IGF-1 SDS > 0 tatsächlich erreicht hatten, wahrscheinlich erreicht hätten oder wahrscheinlich nicht erreicht hätten (auf Basis individueller Voraussagen aus der *post hoc* Simulationsstudie).

Quelle: Angaben wurden aus dem EPAR für Somapacitan (Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen, EMEA/H/C/005030/0000), Tabelle 16 übernommen [5].

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; SDS: *standard deviation score*; EPAR: *European public assessment report*

### Beurteilung der Vergleichsintervention

#### Kriterien für zulassungskonformen Einsatz von Norditropin® gemäß Fachinformation

Die Fachinformation von Norditropin® FlexPro® richtet folgende Vorgaben an die Dosierung und zulassungskonforme Anwendung bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel [1]:

„Die Dosierung muss entsprechend dem Bedarf des einzelnen Patienten festgelegt werden. Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels in der Kindheit wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 0,2 - 0,5 mg/Tag wieder aufzunehmen und die Dosis anschließend entsprechend der gemessenen IGF-1-Konzentration anzupassen. Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels im Erwachsenenalter wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis zu beginnen: 0,1 - 0,3 mg/Tag. Es wird empfohlen, die Dosierung allmählich in monatlichen Intervallen zu erhöhen, abhängig davon, wie der Patient auf die Therapie anspricht und welche Nebenwirkungen bei ihm auftreten. Der IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Frauen können eine höhere Dosis benötigen als Männer, da Männer mit der Zeit eine zunehmende IGF-1-Sensitivität zeigen. Dies bedeutet, dass ein

Risiko besteht, dass Frauen, insbesondere wenn sie eine orale Östrogen-Ersatztherapie erhalten, eine zu geringe Dosis und Männer eine zu hohe Dosis erhalten. Der Wachstumshormonbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich, sie überschreitet jedoch selten 1,0 mg pro Tag.“

#### *Bewertung der Anwendung der Vergleichsintervention in den REAL-Studien*

Gemäß Studienprotokoll wurde in den REAL-Studien eine körperlsgewichtsunabhängige, niedrige Anfangsdosis von Norditropin® gewählt und schrittweise auftitriert. Je nach Alter bzw. Östrogeneinnahme bei Frauen betragen die in den Studien eingesetzten Anfangsdosen von Norditropin® zwischen 0,1 und 0,3 mg/Tag (siehe Tabelle 4-20). Sie liegen damit im unteren Bereich der zugelassenen Dosierungsspanne und berücksichtigen sowohl das Alter der Patienten als auch den höheren Bedarf an Wachstumshormon bei Patientinnen auf oraler Östrogentherapie [1]. Dieses Vorgehen stimmt ebenfalls mit den Empfehlungen aktueller Leitlinien zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen überein [15].

Die Fachinformation von Norditropin® empfiehlt eine Auftitration in monatlichen Abständen [1]. Weitere Angaben zum Titrationsalgorithmus, dem Zielwert für die Dosistitration oder einer Tageshöchstdosis bei Erwachsenen mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel werden in der Fachinformation von Norditropin® jedoch nicht gemacht [1]. In der Studie REAL JP betragen die Abstände zwischen den Titrationschritten jeweils 4 Wochen und entsprechen damit der Vorgabe der Fachinformation von Norditropin® [1]. In den Studien REAL 1 und REAL 2 waren die Titrationsabstände hingegen kürzer (alle 2 Wochen). Die durchschnittliche Norditropin®-Dosis nach der Titration lag je nach Studie und Studienabschnitt bei 0,2 mg/Tag bis 0,33 mg/Tag (vgl. Tabelle 4-23, Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25).

Trotz der Unsicherheit, die aus den kürzeren Titrationsabständen in der REAL 1 und REAL 2 Studie resultiert, kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die Vergleichstherapie in allen drei REAL-Studien zulassungskonform eingesetzt worden ist und die klinische Praxis adäquat abbildet.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

#### ***REAL 1 und REAL 2***

Die Studien REAL 1 und REAL 2 sind internationale multizentrische Studien, die an einem überwiegend westlichen Patientenkollektiv durchgeführt worden sind (vgl. Tabelle 4-11 und Tabelle 4-14).

Die in diesen Studien auf 8 Wochen begrenzte Dosistitration scheint jedoch nicht ausreichend lang gewesen zu sein, um eine optimale Dosisanpassung mit Somapacitan innerhalb des altersadjustierten oberen Referenzbereichs von IGF-1 SDS 0 bis +2 zu ermöglichen (vgl. Tabelle 4-26). Bei den betroffenen Patienten muss daher von einer Unterdosierung von Somapacitan ausgegangen werden [5]. Dies betraf verstärkt Patientengruppen, die eine längere Titration oder höhere Dosen des Wachstumshormons benötigen. Für die klinische Praxis hingegen üblich ist eine individualisierte Dosistitration, die bis zu einem Jahr andauern kann,

um eine optimale Dosiseinstellung zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass in der klinischen Versorgung die Dosistitration bei diesen Patienten für eine optimale Dosiseinstellung über einen längeren Therapiezeitraum fortgesetzt werden würde. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der REAL 1 und REAL 2 auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt möglich.

### **REAL JP**

Die REAL JP ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die in mehreren japanischen Studienzentren durchgeführt wurde.

Eine Ähnlichkeit hinsichtlich klinischer Charakteristika bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel japanischer und kaukasischer Herkunft wurde in einer publizierten Analyse der Beobachtungsstudie *Hypopituitary control and complications study* (HypoCCS) bereits bestätigt [74]. Auch der Vergleich der Patientencharakteristika in den Studien REAL 1 (siehe Tabelle 4-11) und REAL JP (siehe Tabelle 4-17) zeigt, dass Patienten der japanischen Studie im Durchschnitt ähnliche Baseline-Charakteristika aufweisen.

Rekombinantes Wachstumshormon stellt weltweit einen einheitlichen Therapiestandard zur Behandlung von Wachstumshormonmangel dar. Da Diabetes mellitus eine Kontraindikation für die Behandlung mit Wachstumshormon in Japan darstellt, wurden Patienten mit Diabetes mellitus von der Studienteilnahme in der REAL JP ausgeschlossen. Bekanntermaßen ist Wachstumshormonmangel ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, jedoch lag die Prävalenz der Diabetes-Erkrankung bei erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel in einer großen nichtinterventionellen Studie bei < 10 % [22]. In den internationalen Studien REAL 1 (vgl. Tabelle 4-11) und REAL 2 (vgl. Tabelle 4-14) war der Anteil diabetischer Erwachsener mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel noch geringer (< 6 %). Der Ausschluss diabetischer Patienten von der Teilnahme an der REAL JP ist für die Interpretation des Behandlungseffekts daher wenig relevant und schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der REAL JP auf den deutschen Versorgungskontext nicht ein.

Laut Fachinformation von Somapacitan wurden keine Unterschiede der Somapacitan-Exposition und des IGF-1-Ansprechens zwischen japanischen und weißen Teilnehmern festgestellt [6]. Weiße, Japaner und asiatische Nicht-Japaner benötigten die gleichen Dosen, um vergleichbare IGF-1-Spiegel zu erreichen [6]. Somit wird in der Fachinformation keine Empfehlung zur Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Herkunft ausgesprochen.

Gegenüber den verkürzten 8-wöchigen Titrationsphasen in den Studien REAL 1 und REAL 2 weist die Studie REAL JP mit 20 Wochen eine deutlich längere Titrationsphase sowie mehr Titrationschritte auf und ermöglichte dadurch eine optimale Dosiseinstellung für die überwiegende Mehrheit (> 80 %) der eingeschlossenen Patienten (siehe Tabelle 4-26).

Es ist davon auszugehen, dass der Einsatz der Studienmedikation in der REAL JP-Studie für die überwiegende Mehrheit der Patienten mit dem Versorgungsstandard in Deutschland vergleichbar ist und keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede oder eine potenzielle

Effektmodifikation aufgrund von ethnischer Herkunft oder sonstige relevante Aspekte bestehen. Damit sind die Ergebnisse der Studie 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.4

Tabelle 4-28: 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 1	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch
REAL 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
REAL JP	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### REAL 1

Bei der REAL 1-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgte computergeneriert mithilfe eines IV/WRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Nach Angaben aus dem EPAR konnten jedoch bestimmte Patienten, die gegenüber der Wirkung von Wachstumshormon weniger empfindlich sind (z. B. Frauen auf oraler Östrogentherapie), ungleichmäßig auf die Behandlungsgruppen Somapacitan bzw. Norditropin<sup>®</sup> verteilt worden sein [5]. Bei der Randomisierung wurde zwar das Geschlecht, jedoch nicht der orale Östrogenstatus als Stratifizierungsmerkmal berücksichtigt.

Bei der Re-Randomisierung zu Beginn der Extensionsphase konnten insgesamt 16 der ursprünglich der Norditropin<sup>®</sup>-Behandlung zugewiesenen Patienten nicht berücksichtigt werden, da sie in der Extensionsphase der Studie nicht erneut randomisiert und behandelt wurden (Norditropin<sup>®</sup>/(-)-Gruppe). Nach Angaben aus dem Studienbericht brach die

überwiegende Mehrheit dieser Patienten aus persönlichen Gründen die Studienteilnahme ab, so dass kein direkter Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird.

In der Hauptphase der Studie war die Behandlung im Placebo- sowie im Somapacitan-Arm doppelt verblindet, während die Behandlung im Norditropin®-Arm offen erfolgte. In der Extensionsphase erfolgte die Behandlung für alle Behandlungsgruppen offen, allerdings wurde die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Somapacitan und Placebo in der Hauptphase über den gesamten Studienzeitraum beibehalten. Aufgrund dieser einseitigen Informationslücke kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten oder das Studienpersonal ihre Beobachtungen zum Behandlungseffekt von Somapacitan bewusst oder unbewusst den eigenen Erwartungen anpassten, wenn sie z. B. fälschlicherweise annahmen, dem Placebo zugewiesen worden sei. Die unterschiedliche Verblindung zwischen den Behandlungsarmen kann insbesondere zu Verzerrungen in patientenberichteten Endpunkten geführt haben. Nach Aussagen der EMA sei das gewählte Studiendesign für den Vergleich der klinischen Effekte zwischen Somapacitan und Placebo angemessen, der Behandlungsvergleich zu Somatropin solle jedoch grundsätzlich mit Vorsicht interpretiert werden [5].

Unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte kann nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie REAL 1 auf Studienebene als **hoch** bewertet.

### ***REAL 2***

REAL 2 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein IWRS verwendet, wodurch 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 wird von einem hohen Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse ausgegangen, das Verzerrungspotential der Studie REAL 2 auf Studienebene jedoch insgesamt als **niedrig** bewertet.

### ***REAL JP***

REAL JP ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein IWRS verwendet, wodurch 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 wird von einem hohen Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse ausgegangen, das Verzerrungspotential der Studie REAL JP auf Studienebene wird 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.*

Die Fachinformation von Somapacitan gibt vor, dass die Somapacitan-Dosis für jeden Patienten individuell angepasst wird. Bei Verwendung des IGF-1 SDS als Biomarker für die Dosistitration wird angestrebt, einen IGF-1-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Sollte dieser Zielbereich nicht innerhalb des Zeitraums erreicht werden, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden [1].

Wie unter Abschnitt 4.3.1.2.1 bereits diskutiert, hat ein Anteil der Patienten in den REAL-Studien den durch die Fachinformation von Somapacitan vorgegebenen Zielbereich für die Dosistitration (IGF-1 SDS oberer Referenzbereich: 0 bis +2) innerhalb der zeitlich beschränkten Dosistitrationphase nicht erreicht. Gemäß Studienprotokoll war die Dosistitration in den Studien REAL 1 und REAL 2 zeitlich auf 8 Wochen beschränkt und bot jeweils 4 Möglichkeiten zur Dosisanpassung im Abstand von 2 Wochen. In der Studie REAL JP betrug die Titrationsphase hingegen 20 Wochen und bot 5 Gelegenheiten zur Dosisanpassung. In allen Studien musste nach Beendigung der Titrationsphase die letzte eingestellte Dosis für den Rest der Behandlungsphase unverändert fortgeführt werden. Eine weitere Dosisänderung war nur aufgrund von Sicherheitsbedenken nach Ermessen des Prüfarztes möglich. Alle Patienten, die nach dem letzten Titrationsschritt der jeweils 8- bzw. 20-wöchigen Titrationsphase ein IGF-1 SDS  $< 0$  hatten, wurden gemäß Studienprotokoll dennoch in die feste Dosierungsphase überführt und führten die Behandlung unter der letzten Dosierung als Erhaltungsdosis fort.

Damit die Voraussetzung einer patientenindividuellen Dosisanpassung gemäß Zulassung von Somapacitan gegeben ist, hätte die Dosistitration für diese Patienten bis zur Erreichung des altersadjustierten oberen Referenzbereichs von IGF-1 SDS 0 bis +2 oder dem Ablauf von 12 Monaten fortgeführt werden müssen. Für Patienten der REAL-Studien, die innerhalb der 8- bzw. 20-wöchigen Dosistitration den altersadjustierten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS 0 bis +2 erreichen konnten, kann von einer patientenindividuellen Dosisanpassung im Sinne der Fachinformation ausgegangen werden. Für Patienten der REAL-Studien, die den altersadjustierten oberen Referenzbereich von IGF-1 SDS 0 bis +2 im Rahmen der 8- bzw. 20-wöchigen Dosistitration nicht erreicht haben, kann nicht von einer individuellen Dosisanpassung ausgegangen werden und die Anwendung von Somapacitan erfolgte damit nicht zulassungskonform. Wie die Aussagen der Zulassungsbehörde EMA bestätigten, ist davon auszugehen, dass diese Patienten eine unzureichende Somapacitan-Dosis erhielten [5].

Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sind Studien für die Nutzenbewertung geeignet, bei denen mindestens 80 % der Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Prüflintervention erfüllen

[39]. Es ist daher zu prüfen, inwieweit die eingeschlossenen Studien den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung entsprechen.

### **Studien REAL 1 und REAL 2**

In REAL 1 und REAL 2 erfüllen deutlich weniger als 80 % der Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention. Je nach betrachtetem Studienabschnitt haben lediglich zwischen 34,7 % und 51,2 % der Somapacitan-Gruppe in REAL 1 und 55,7 % der Somapacitan-Gruppe in REAL 2 den Zielbereich im Rahmen der 8-wöchigen Dosistitration erreicht (siehe Tabelle 4-26).

Gemäß IQWiG-Methodenpapier sind **die Studien REAL 1 und REAL 2 daher von der Nutzenbewertung auszuschließen**. Es wurde trotzdem geprüft, inwieweit eine Teilpopulation dieser Studien, die das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfintervention erfüllt, für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan herangezogen werden kann.

### ***Eine Auswertung der Studien REAL 1 und REAL 2 auf Basis der Teilpopulation mit erfülltem Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention ist nicht möglich***

Für Somapacitan liegt der Zielbereich für die Dosistitration gemäß Fachinformation innerhalb des altersadjustierten oberen Referenzbereichs von IGF-1 SDS 0 bis +2 [6]. Die Fachinformation von Norditropin® gibt einen Zielbereich für die Dosistitration nicht explizit vor, allerdings wird in der Fachinformation bestimmter anderer Somatotropin-Präparate als Behandlungsziel „eine IGF-1-Konzentration innerhalb von 2 SDS des für das jeweilige Lebensalter korrigierten Mittelwertes gesunder Erwachsener“ definiert, d.h. ein IGF-1 SDS von -2 bis +2 [75, 76]. Dieser Zielbereich entspricht auch den Empfehlungen aktueller Leitlinien zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen mit Somatotropin [15]. Folglich unterscheiden sich die IGF-1 SDS-Zielbereiche für eine zulassungskonforme Dosistitration für beide Arzneimittel. Da die relativen Häufigkeiten des IGF-1 SDS in der Somapacitan- und der Norditropin®-Gruppe jedoch annähernd gleich verteilt sind (siehe empirische Verteilungsfunktion in Abbildung 4-6, [5]), führt die Bildung relevanter Teilpopulationen in beiden Behandlungsgruppen fast ausschließlich zu einem Ausschluss von Patienten in der Somapacitan-Gruppe.

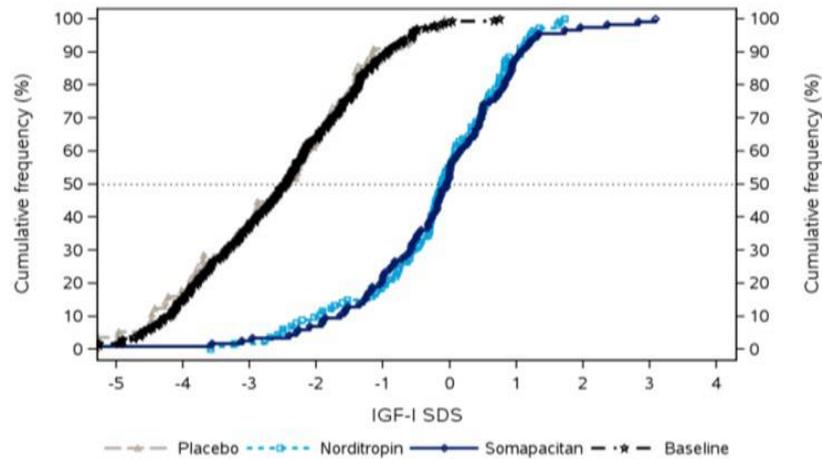


Abbildung 4-6: Empirische Verteilung des IGF-1 SDS zu Woche 34 in der Studie REAL 1  
Quelle: EPAR [5].

Durch den Ausschluss von Patienten mit  $\text{IGF-1 SDS} < 0$  fast ausschließlich aus der Somapacitan-Gruppe entsteht ein starkes Ungleichgewicht in der Verteilung von Subpopulationen, die gegenüber Wachstumshormon unterschiedlich empfindlich sind und das Titrationsziel  $\text{IGF-1 SDS} > 0$  unterschiedlich häufig erreicht haben (vgl. Tabelle 4-27). Der Ausschluss von Patienten mit  $\text{IGF-1 SDS} < 0$  in der Somapacitan-Gruppe führt beispielsweise zu einer anderen Geschlechterverteilung (Stratifizierungsfaktor) mit einer relevanten Verringerung des Frauenanteils innerhalb der Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 4-29). Damit wird die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen aufgehoben und es kommt zum Bruch der stratifizierten Randomisierung, so dass die Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan nicht geeignet sind.

Der Vergleich gegenüber einer eingeschränkten Kontrollgruppe, d.h. Patienten, die unter der Behandlung mit Norditropin<sup>®</sup> zum Ende der Dosistitrationsphase ein  $\text{IGF-1 SDS}$  von 0 bis +2 erreichten, ist ebenfalls nicht sachgerecht, da dadurch ein relevanter Teil der zulassungskonform mit Norditropin<sup>®</sup> behandelten Patienten ausgeschlossen wird.

Des Weiteren muss davon ausgegangen werden, dass die auf einer Teilpopulation der Studien REAL 1 und REAL 2 mit einem  $\text{IGF-1 SDS} > 0$  gewonnenen Erkenntnisse aufgrund der Selektion bestimmter Patientengruppen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Wie die Ergebnisse der für die EMA *post hoc* durchgeführten Simulationsanalyse nahelegen, könnte die optimale Doseinstellung bei der überwiegenden Mehrheit der aus der Bewertung ausgeschlossenen Patienten mit einem  $\text{IGF-1 SDS} < 0$  unter einer längeren individuellen Titrationsdauer in der Klinik erreicht werden (vgl. Tabelle 4-27).

**Aus den genannten Gründen wird im vorliegenden Dossier von einer Darstellung der Studienergebnisse der REAL 1 und REAL 2 abgesehen.**

Tabelle 4-29: Patientenverteilung hinsichtlich des Stratifizierungsfaktors Geschlecht in der gesamten Somapacitan-Gruppe bzw. bei einer Teilpopulation der Somapacitan-Gruppe, die zum Ende der Dosistitration ein IGF-1 SDS > 0 erreichten –Studien REAL 1 und REAL 2

Studie bzw. Studienphase Geschlecht	Behandlung mit Somapacitan		Behandlung mit Norditropin®
	Gesamte Behandlungsgruppe	Teilpopulation unter Ausschluss von Patienten mit IGF-1 SDS < 0	Gesamte Behandlungsgruppe
<b>REAL 1 Hauptphase</b>	<b>Somapacitan-Gruppe</b>		<b>Norditropin®-Gruppe</b>
Frauen	62/120 (51,7 %)	22/62 (35,5 %)	61/119 (51,3 %)
Männer	58/120 (48,3 %)	40/62 (64,5 %)	58/119 (48,7 %)
<b>REAL 1 Extensionsphase, nach Re-Randomisierung</b>	<b>Norditropin®/Somapacitan-Gruppe</b>		<b>Norditropin®/ Norditropin®-Gruppe</b>
Frauen	27/51 (52,9 %)	7/22 (31,8 %)	28/52 (53,9 %)
Männer	24/51 (47,1 %)	15/22 (68,2 %)	24/51 (46,2 %)
<b>REAL 2</b>			
Frauen	28/61 (45,9 %)	10/34 (29,4 %)	14/31 (45,2 %)
Männer	33/61 (54,1 %)	24/34 (70,6 %)	17/31 (54,8 %)
IGF-1: <i>insulin-like growth factor 1</i> ; SDS: <i>standard deviation score</i>			

### Studie REAL JP

In der Studie REAL JP haben 37/46 (80,4 %) der Patienten der Somapacitan-Gruppe nach der Dosistitration den Zielbereich von IGF-1 SDS > 0 erreicht (siehe Tabelle 4-26). Damit ist das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 bei mindestens 80 % der Patienten der Somapacitan-Gruppe erfüllt, so dass diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan herangezogen werden kann [39]. Es werden die Ergebnisse der in Tabelle 4-30 genannten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
	- <sup>a</sup>	Veränderungen der Körperzusammensetzung	TSQM-9	Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>
REAL JP (NN8640-4244)	nein	ja	ja	ja

a: Mortalität war kein Zielkriterium der Studie REAL JP, 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;

TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items*; 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  $\geq 3$ ) 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 Veränderungen der Körperzusammensetzung – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“

Studie	Operationalisierung
REAL JP	<p><u>Definition</u></p> <p>Der Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ wurde als quantitative Veränderung in den verschiedenen adipösen Fettgeweben von Baseline bis Woche 52 operationalisiert. Hierfür wurden zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt mittels quantitativer Computertomografie (CT) Aufnahmen als axialer Schnitt auf Höhe der Bandscheibenposition L4/L5 durchgeführt, um die Querschnittsfläche (in cm<sup>2</sup>) des Gesamtfettgewebes (TAT), des subkutanen Fettgewebes (SAT) und des viszeralen Fettgewebes (VAT) zu messen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt</u></p> <p>Quantitative CTs wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) und zu Woche 51 + 4 Tage gemacht. Alternativ konnte die CT-Aufnahme auch zur Screening-Visite anstatt zum Zeitpunkt der Randomisierung erfolgen, wenn diese zur Bestätigung der Eignung des Patienten für den Studieneinschluss in Bezug auf das Ausschlusskriterium #8 (Ausschluss bei Nachweis eines gutartigen intrakraniellen Tumorwachstums innerhalb eines Jahres vor dem Randomisierungszeitpunkt) benötigt wurde.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Veränderungen der Körperzusammensetzung von Baseline bis Woche 52 wurden mittels eines ANCOVA-Modells analysiert, welches die Behandlung, den Zeitpunkt des Auftretens des Wachstumshormonmangels und das Geschlecht als Faktoren und den Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigte. Von diesem Modell ausgehend wurde der Behandlungsunterschied zwischen Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup> hinsichtlich einer Veränderung von Baseline bis Woche 52 (in cm<sup>2</sup>) geschätzt und das korrespondierende 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied (<math>p &lt; 0,05</math>) wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte vorgesehen. Zur Umsetzung des ITT-Prinzips wurden für die vorliegende Bewertung fehlende post-Baseline-Werte durch den Wert zur Baseline-Visite <i>post hoc</i> imputiert. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der FAS-Population.</p>

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ 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 JP	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie REAL JP handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber unverblindet. Da die Erfassung der Veränderungen der Körperzusammensetzung jedoch in einem objektiven Verfahren mithilfe von quantitativer CT erfolgt, ist es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch die Kenntnis der Endpunkterheber über die dem Patienten zugewiesene Intervention relevant beeinflusst wurden. Die Auswertung des Endpunkts auf Basis der FAS-Population und eines imputierten Datensatzes entspricht einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es konnten keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ wird als **niedrig** bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung der Körperzusammensetzung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der Körperzusammensetzung (FAS)							
Behandlung	Baseline		Woche 52		Änderung von Baseline		
	n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
<b>REAL JP</b>							
<b>Gesamtfettgewebe (TAT, in cm<sup>2</sup>)</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	347,99 (220)	43 (93,5)	313,50 (179)	-6,44 (7,8)	-12,40 [-43,51; 18,71] 0,4281	-0,27 [-0,87; 0,34]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	276,49 (111)	14 (87,5)	271,54 (74,3)	5,96 (13,3)		

Veränderung der Körperzusammensetzung (FAS)							
Behandlung	Baseline		Woche 52		Änderung von Baseline		
	n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
<b>REAL JP</b>							
<b>Subkutanes Fettgewebe (SAT, in cm<sup>2</sup>)</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	238,75 (167)	43 (93,5)	212,25 (130)	-4,74 (5,4)	-10,79 [-32,37; 10,79] 0,3210	-0,31 [-0,92; 0,29]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	185,92 (79,4)	14 (87,5)	183,34 (50,7)	6,05 (9,2)		
<b>Viszerales Fettgewebe (VAT, in cm<sup>2</sup>)</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	109,24 (77,2)	45 (97,8)	100,98 (66,5)	-2,26 (3,8)	-1,97 [-17,28; 13,33] 0,7973	-0,12 [-0,72; 0,48]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	90,57 (39,0)	14 (87,5)	88,21 (30,0)	-0,28 (6,6)		

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; TAT: Gesamtfettgewebe (engl.: *total adipose tissue*); SAT: subkutanes Fettgewebe (engl.: *subcutaneous adipose tissue*); VAT: Viszerales Fettgewebe (engl.: *visceral adipose tissue*);  
P-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;  
Die Veränderung der Körperzusammensetzung von Baseline bis Woche 52 wurde mit einem ANCOVA-Modell untersucht, welches die Behandlung, den Zeitpunkt des Auftretens des Wachstumshormonmangels und das Geschlecht als Faktoren und den Baseline-Wert als Kovariable berücksichtigte. Fehlende post-Baseline-Werte wurden durch den Wert zur Baseline-Visite *post hoc* imputiert.

Zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) erzielten Patienten der Somapacitan-Gruppe im Durchschnitt eine leichte Reduktion im Gesamtfettgewebe (TAT), subkutanen Fettgewebe (SAT) und dem viszeralen Fettgewebe (VAT), die bei Patienten der Norditropin®-Gruppe überwiegend nicht beobachtet wurde. Der Unterschied in TAT (in cm<sup>2</sup>) zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -12,40 [-43,51; 18,71]; p = 0,4281) war nicht signifikant (Tabelle 4-33). Auch hinsichtlich der Körperzusammensetzungsparameter SAT (in cm<sup>2</sup>; MWD [95 %-KI]: -10,79 [-32,37; 10,79]; p = 0,3210) und VAT (in cm<sup>2</sup>; MWD [95 %-KI]: -1,97 [-17,28; 13,33]; p = 0,7973) wurde kein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt (Tabelle 4-33).

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass sich der Anteil des Fettgewebes (in cm<sup>2</sup>) in den Kompartimenten TAT, SAT und VAT im Studienverlauf von Baseline bis Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen nur geringfügig veränderte. Dabei gilt es zu bedenken, dass Patienten der Studie REAL JP zu Baseline bereits eine Wachstumshormon-Ersatztherapie erhalten haben und deshalb keine größeren Veränderungen hinsichtlich der Körperzusammensetzung im Studienverlauf zu erwarten waren. Dennoch konnten für alle Parameter leichte numerische Unterschiede zugunsten von Somapacitan festgestellt werden.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die einmal wöchentliche Behandlung mit Somapacitan bei einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage eine

mindestens gleich gute Wirksamkeit wie die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® hinsichtlich der Veränderungen auf die Körperzusammensetzung bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel aufweist.

*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.*

Nicht zutreffend, es werden nur die Ergebnisse der Studie REAL JP dargestellt.

Wie unter Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie REAL JP vollständig 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 Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9) – RCT**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „TSQM-9“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
REAL JP	<p>Definition</p> <p>In der Studie REAL JP wurde die Therapiezufriedenheit mittels des patientenberichteten Fragebogens <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items</i> (TSQM-9) erhoben. Der TSQM-9 ist ein generisches Instrument, welches die Zufriedenheit der Patienten mit der Medikation über insgesamt neun Items in den drei Domänen Wirksamkeit des Medikaments (Domäne „Effectiveness“), Anwenderfreundlichkeit des Medikaments (Domäne „Convenience“) und Gesamtzufriedenheit mit der Therapie (Domäne „Global satisfaction“) abbildet [36]. Beim TSQM-9 handelt es sich um eine verkürzte Version des TSQM Version 1.4-Fragebogens ohne die fünf Items der Domäne „Nebenwirkungen“ zu enthalten [36, 37]. Obwohl die subjektive Wahrnehmung der Nebenwirkungslast maßgeblich zur Patientenzufriedenheit mit der Medikation beitragen kann, birgt die Domäne Nebenwirkungen das Potenzial, die Erhebung der Nebenwirkungen in klinischen Studien relevant zu beeinflussen und kann zu einer Änderung der</p>

Behandlung durch den behandelnden Arzt führen [36]. Aus diesem Grund wurde diese modifizierte Version des TSQM-Fragebogens entwickelt und validiert [36].

Folgende Items sind im TSQM-9 enthalten (frei übersetzt aus dem Englischen nach [36]):

Domäne „Effectiveness“

1. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Fähigkeit des Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung Ihrer Erkrankung?
2. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Art und Weise, wie das Medikament Ihre Symptome lindert?
3. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Zeit, die es dauert, bis das Medikament wirkt?

Domäne „Convenience“

4. Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament in seiner Form zu verwenden?
5. Wie einfach oder schwierig ist es, zu planen, wann Sie das Medikament jedes Mal einnehmen werden?
6. Wie bequem oder unpraktisch ist es, das Medikament wie vorgeschrieben einzunehmen?

Domäne „Global satisfaction“

7. Wie sicher sind Sie insgesamt, dass die Einnahme dieses Medikaments gut für Sie ist?
8. Wie sicher sind Sie, dass die positiven Aspekte Ihrer Medikamente die negativen überwiegen?
9. Unter Berücksichtigung aller Aspekte, wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit diesem Medikament?

Die Items des TSQM-9 werden jeweils auf einer 5- oder 7-Punkteskala durch die Patienten bewertet. Für jede der drei Domänen berechnet sich ein Summenscore, der auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben wird. Ein höherer Score indiziert eine höhere Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie.

#### Erhebungszeitpunkt

Der Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline-Visite) und bei Visite 13 (Woche 33) und Visite 15 (Woche 52) erhoben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung bewerteten die Patienten ihre Zufriedenheit mit der Wachstumshormon-Therapie, welche sie vor Studieneinschluss erhielten, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Studienmedikation verabreicht worden ist.

Der Fragebogen musste von den Patienten selbst und ohne Unterstützung durch das Studienpersonal ausgefüllt werden. Schriftliche Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens wurden den Patienten zur Verfügung gestellt. Patienten, die den Fragebogen aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht selbst ausfüllen konnten, durften Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens erhalten. Der ausgefüllte Fragebogen musste noch am selben Tag vom Prüfarzt auf Hinweise zu möglichen UE, Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der Begleitmedikation überprüft werden. Bei der Überprüfung des ausgefüllten Fragebogens sollte der Prüfer den Patienten weder beeinflussen noch zum Inhalt seiner Antworten befragen. Die Überprüfung musste dokumentiert werden. Wenn Angaben im Fragebogen unklar waren, sollte der Patient hierzu befragt werden und eine Schlussfolgerung in der Krankenakte des jeweiligen Patienten festgehalten werden. Änderungen am Fragebogen durfte nur der Patient selbst vornehmen. Es sollte immer darauf geachtet werden, den Patienten nicht zu beeinflussen. Ausgefüllte Fragebögen wurden zur zentralen Dateneingabe in die klinische Datenbank weitergeleitet.

#### Analyse

Die Veränderung von Baseline bis Woche 33 und Woche 52 im TSQM-9 Score wurde mit einem *mixed model for repeated measurements* (MMRM) ausgewertet, welches die Behandlung, den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels (in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter) und das Geschlecht als Faktoren und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete, die alle innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren.

Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde zur Beschreibung der Variabilität bei wiederholten Messungen eines Patienten verwendet. Aus dem MMRM wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen geschätzt, und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Es wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt. Für die Bewertung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschieds wurde auf Hedges' g zurückgegriffen.

Zusätzlich zur Beschreibung der Gruppenmittelwertsunterschiede wurden für die vorliegende Bewertung Responderanalysen 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.

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 auf Risikodifferenz (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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres trifft auch für den Fall zu, wenn alle Patienten Ereignisse hatten. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.

*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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „TSQM-9“ 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 JP	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie REAL JP handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign. Das Verzerrungspotenzial der REAL JP- Studie wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Der zur Erfassung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie eingesetzte Fragebogen TSQM-9 wurde von den Patienten selbst berichtet, die gegenüber der ihnen zugewiesenen Behandlung nicht verblindet waren. Die Auswertung des Endpunkts zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 52 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 (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für alle patientenberichtete Ergebnisse. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als **hoch** eingestuft.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des TSQM-9 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TSQM-9 (FAS)	Rücklaufquote bezogen auf die FAS-Population, n (%)		
	Baseline	Woche 33	Woche 52
<b>REAL JP</b>			
<b>Domäne „Effectiveness“</b>			
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	45 (97,8)
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	15 (93,8)	14 (87,5)
<b>Domäne „Convenience“</b>			
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	45 (97,8)
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	15 (93,8)	14 (87,5)
<b>Domäne „Global satisfaction“</b>			
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	45 (97,8)
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	15 (93,8)	14 (87,5)
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten; bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe zum Beobachtungszeitpunkt;			

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen TSQM-9 sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Zu allen Erhebungszeitpunkten der REAL JP-Studie liegen in beiden Behandlungsgruppen für  $\geq 87$  % der randomisierten Patienten Daten vor. Aufgrund der hohen Rücklaufquoten über den gesamten Studienverlauf hinweg ist von einer hohen Validität der Ergebnisse des Fragebogens TSQM-9 auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „TSQM-9“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Änderung in den Domänenscores des TSQM-9 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TSQM-9							
	Baseline		Woche 52		Änderung gegenüber Baseline		
Domäne	n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
<b>REAL JP (FAS)</b>							
<b>Domäne „Effectiveness“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	61,96 (13,2)	45 (97,8)	69,38 (14,2)	7,99 (2,0)	4,87 [-3,46; 13,20] 0,2462	0,25 [-0,35; 0,85]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	61,46 (11,2)	14 (87,5)	64,68 (12,6)	3,12 (3,6)		
<b>Domäne „Convenience“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	62,32 (13,4)	45 (97,8)	75,56 (14,0)	14,01(1,9)	6,79 [-1,04; 14,61] 0,0877	0,28 [-0,32; 0,89]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	59,38 (10,3)	14 (87,5)	67,86 (11,8)	7,22 (3,4)		
<b>Domäne „Global satisfaction“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	63,98 (14,5)	45 (97,8)	73,65 (14,4)	10,07 (2,0)	6,88 [-1,08; 14,85] 0,0890	0,44 [-0,17; 1,04]
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	63,84 (16,0)	14 (87,5)	66,33 (14,9)	3,18 (3,5)		
<p>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; MMRM: <i>mixed model for repeated measurements</i></p> <p>P-Wert aus einem 2-seitigen Test auf Unterschied zu einem 5 %-Signifikanzniveau;</p> <p>Die Änderung von Baseline bis Woche 33 und Woche 52 in den Scores des TSQM-9 wurde mithilfe eines MMRM analysiert, welches die Behandlung, den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels (in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter) und das Geschlecht als Faktoren und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete, die alle innerhalb des Faktors Woche hierarchisch verschachtelt waren. Es wurde keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte durchgeführt.</p> <p>A priori-Analyse</p>							

Die Zufriedenheit mit der Therapie mittels TSQM-9 in der Studie REAL JP wurde zu Baseline, Woche 33 und Woche 52 erhoben. Zu Baseline bewerteten Patienten ihre Zufriedenheit mit der Therapie, die Sie vor der Studie erhielten. Die durchschnittliche Zufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen zu Baseline war vergleichbar (Tabelle 4-37 sowie Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Bei der Betrachtung der Werte im Studienverlauf zeigte sich zu Woche 33 in der Domäne „Effectiveness“ eine vergleichbare Verbesserung, die in der Somapacitan-Gruppe aufrechterhalten werden konnte, in der Norditropin®-Gruppe jedoch zu Woche 52 wieder geringfügig absank (Abbildung 4-7: ). Die Zufriedenheit der Patienten mit

der Therapie hinsichtlich der Wirksamkeit ihrer zugewiesenen Behandlung war in der Somapacitan-Gruppe (MW (SE): 7,99 (2,0)) numerisch höher als in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe (MW (SE): 3,12 (3,6)). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 (MWD [95 %-KI]: 4,87 [-3,46; 13,20];  $p = 0,2462$ ) war jedoch nicht signifikant (Tabelle 4-37).

Anders als in der Domäne „Effectiveness“ zeigte sich in der Domäne „Convenience“ in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg der Scores (Tabelle 4-37 und Abbildung 4-8), der in der Somapacitan-Gruppe bereits zu Woche 33 deutlich höher (MW (SE): 14,01 (1,9)) ausfiel, als in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe (MW (SE): 7,22 (3,4)). Dieser Unterschied blieb auch zu Woche 52 erhalten (Abbildung 4-8). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Änderung im TSQM-9 Domänenscore „Convenience“ von Baseline bis Woche 52 zeigte eine numerische Verbesserung zugunsten von Somapacitan (MWD [95 %-KI]: 6,79 [-1,04; 14,61];  $p = 0,0877$ ), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-37).

In der Domäne „Global satisfaction“ konnte ebenfalls ein deutlicher Anstieg des Scores in der Somapacitan-Gruppe (MW (SE): 10,07 (2,0)) beobachtet werden, während der Score unter Norditropin<sup>®</sup> (MW (SE): 3,18 (3,5)) sich nur geringfügig veränderte (Tabelle 4-37 und Abbildung 4-9). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung des „Global satisfaction“-Scores von Baseline bis Woche 52 zeigte einen numerischen Vorteil für Somapacitan (MWD [95 %-KI]: 6,88 [-1,08; 14,85],  $p = 0,0890$ ), war jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-37).

Diese Ergebnisse des TSQM-9 deuten darauf hin, dass Patienten der Somapacitan-Gruppe eine stärkere Verbesserung in der Therapiezufriedenheit hinsichtlich der Anwenderfreundlichkeit der Therapie und eine höhere Gesamtzufriedenheit mit der Medikation wahrgenommen haben, allerdings erreichte der beobachtete Behandlungsunterschied in keiner der drei Domänen des TSQM-9 statistische Signifikanz.

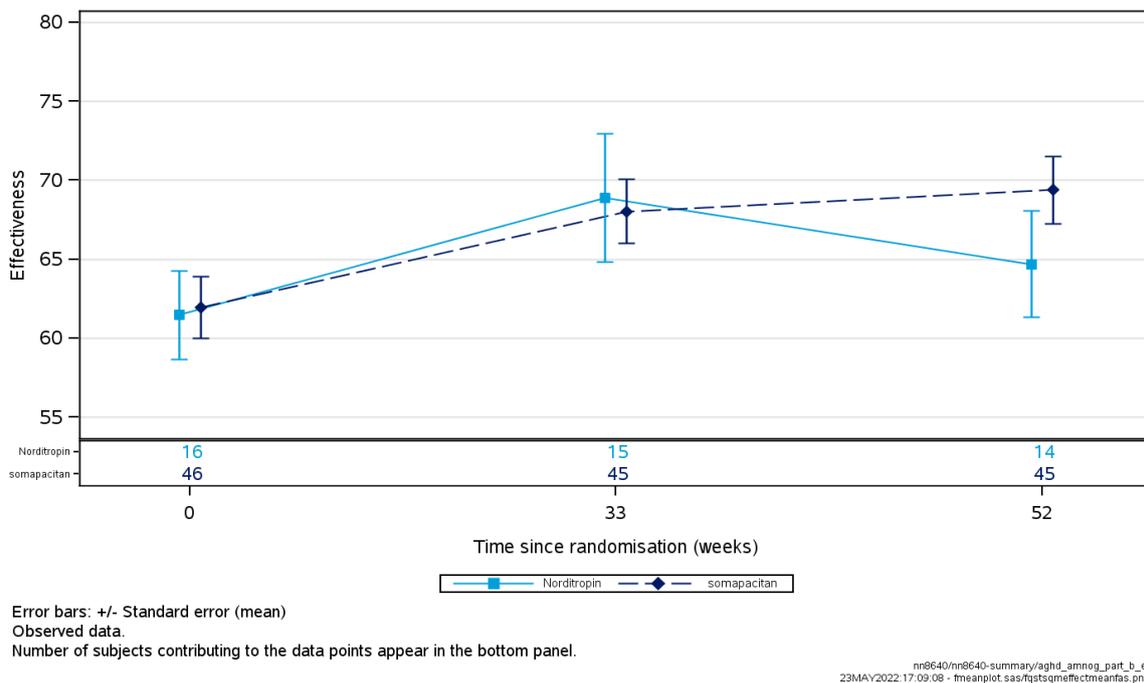


Abbildung 4-7: Ergebnisse des Domänenscore „Effectiveness“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS);

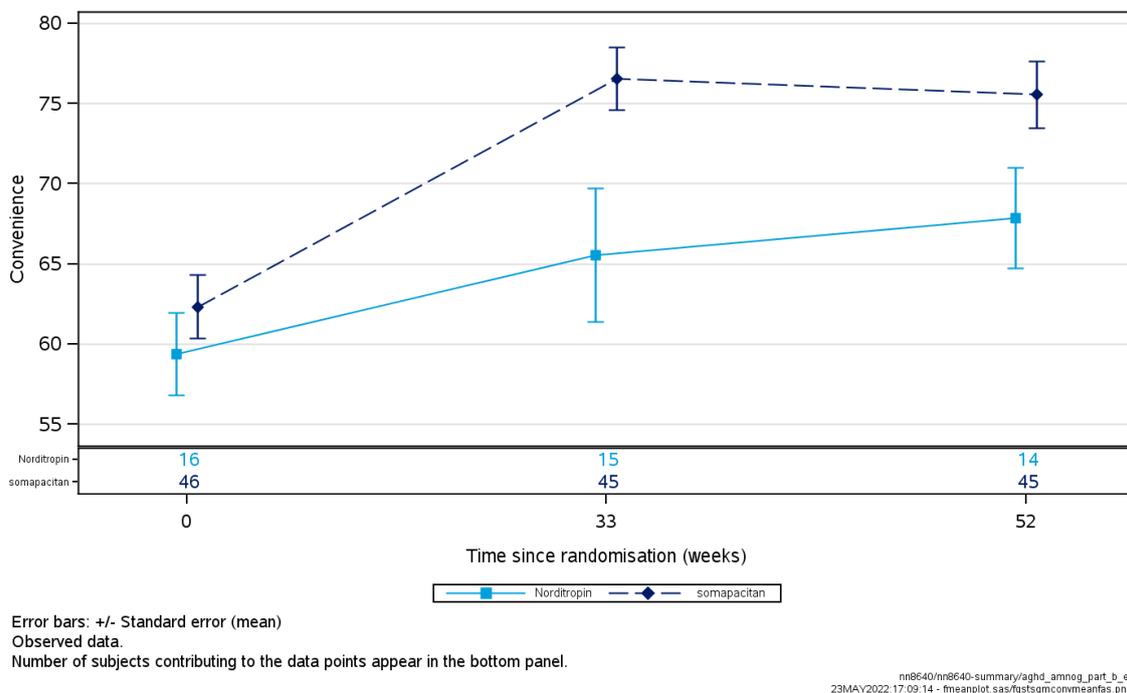


Abbildung 4-8: Ergebnisse des Domänenscore „Convenience“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS);

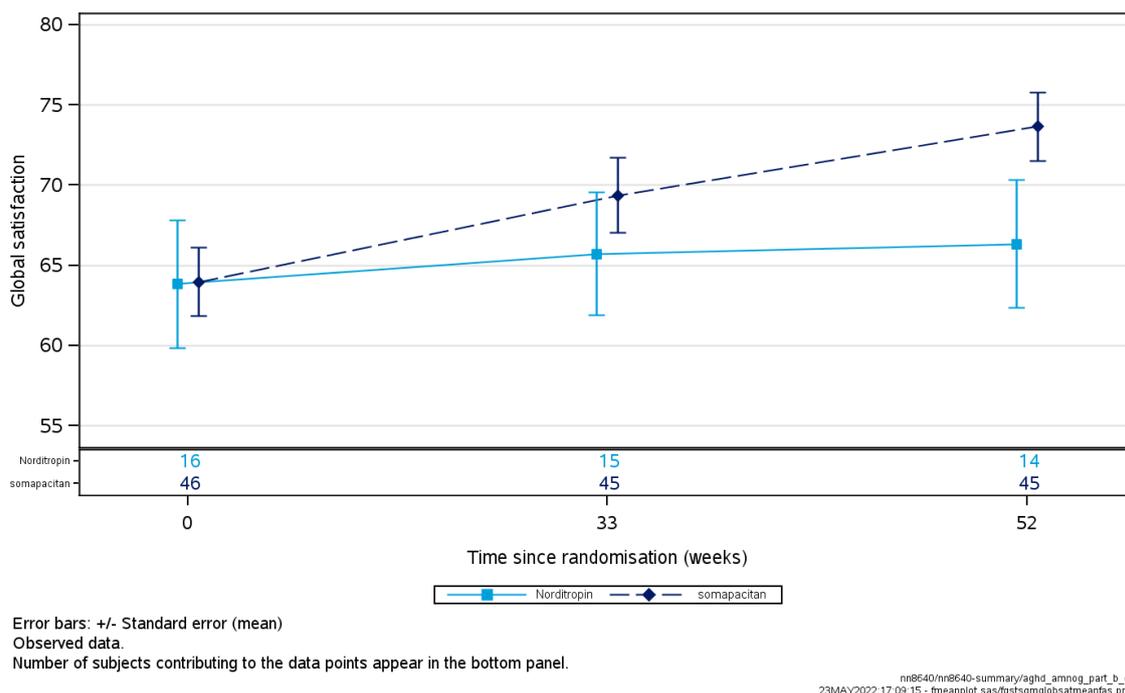


Abbildung 4-9: Ergebnisse des Domänenscore „Global satisfaction“ des TSQM-9 im zeitlichen Verlauf der Studie REAL JP (FAS);

### Responderanalysen des TSQM-9

Die Untersuchung des Behandlungseffekts auf die Patientenzufriedenheit mit der Therapie wurde zusätzlich über *post hoc* durchgeführte Responderanalysen mit der 15 %-Responseschwelle gemäß Modulvorlage umgesetzt. Es wurde sowohl eine Verbesserung um 15 % (Tabelle 4-38) als auch eine Verschlechterung um 15 % (Tabelle 4-39), entsprechend mindestens 15 Punkten, auf der Skala des TSQM-9 in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 52 untersucht.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Domänenscores des TSQM-9 (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder für den TSQM-9 (Verbesserung des Scores um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS)							
Domäne	N (%) Baseline	N (%) Woche 52	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>REAL JP</b>							
<b>Domäne „Effectiveness“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	12 (26,1)	1,39 [0,45; 4,31]	1,53 [0,37; 6,31]	7,34 [-15,61; 30,29]	0,7272 <sup>α</sup>
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	3 (18,8)				

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

<b>Responder für den TSQM-9 (Verbesserung des Scores um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS)</b>							
<b>Domäne</b>	<b>N (%) Baseline</b>	<b>N (%) Woche 52</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>							
<b>Domäne „Convenience“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	21 (45,7)	3,65 [0,96; 13,87]	5,88 [1,20; 28,87]	33,15 [11,48; 54,83]	<b>0,0221<math>\alpha</math></b>
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	2 (12,5)				
<b>Domäne „Global satisfaction“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	13 (28,3)	2,26 [0,57; 8,95]	2,76 [0,55; 13,86]	15,76 [-5,02; 36,54]	0,2194 $\alpha$
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	2 (12,5)				
<p>N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis Woche 52; 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 (<math>\alpha</math>: Barnards exakter Test; <math>\alpha\alpha</math>: 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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres trifft auch für den Fall zu, wenn alle Patienten Ereignisse hatten.  <i>Post hoc</i>-Analyse</p>							

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Responder in den Domänenscores des TSQM-9 (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder für den TSQM-9 (Verschlechterung des Scores um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS)</b>							
<b>Domäne</b>	<b>N (%) Baseline</b>	<b>N (%) Woche 52</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>							
<b>Domäne „Effectiveness“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	3 (6,5)	0,35 [0,08; 1,55]	0,30 [0,05; 1,68]	-12,23 [-32,64; 8,18]	0,1693 $\alpha$
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	3 (18,8)				
<b>Domäne „Convenience“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	0 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	0 (0)				

<b>Responder für den TSQM-9 (Verschlechterung des Scores um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) (FAS)</b>							
<b>Domäne</b>	<b>N (%) Baseline</b>	<b>N (%) Woche 52</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>							
<b>Domäne „Global satisfaction“</b>							
Somapacitan (N = 46)	46 (100)	45 (97,8)	1 (2,2)	0,35 [0,02; 5,24]	0,33 [0,02; 5,66]	-4,08 [-16,66; 8,51]	0,5517 $\alpha$
Norditropin® (N = 16)	16 (100)	14 (87,5)	1 (6,3)				
<p>N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; N (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Beobachtung zum Erhebungszeitpunkt; n (%): Anzahl und Anteil Responder bis Woche 52; 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 (<math>\alpha</math>: Barnards exakter Test; <math>\alpha\alpha</math>: 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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres trifft auch für den Fall zu, wenn alle Patienten Ereignisse hatten.  <i>Post hoc</i>-Analyse</p>							

In der Domäne „Effectiveness“ zeigten 26,1 % (12/46) der Patienten der Somapacitan-Gruppe und 18,8 % (3/16) Patienten der Norditropin®-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte bis Woche 52 (Tabelle 4-38). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,7272$ ). Eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte wurde bei 6,5 % (3/46) der Patienten der Somapacitan-Gruppe bzw. 18,8 % (3/16) Patienten der Norditropin®-Gruppe festgestellt (Tabelle 4-39). Der Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,1693$ ).

Der Anteil der Responder im TSQM-9 für die Domäne „Convenience“ lag unter der Behandlung mit Somapacitan bei 45,7 % (21/46) und damit deutlich höher als in der Norditropin®-Gruppe mit 12,5 % (2/16) der Patienten (Tabelle 4-38). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war signifikant ( $p = 0,0221$ ) zugunsten von Somapacitan (**RR [95 %-KI]: 3,65 [0,96; 13,87]; OR [95 %-KI]: 5,88 [1,20; 28,87]; RD [95 %-KI]: 33,15 [11,48; 54,83]**). Damit haben unter der Behandlung mit Somapacitan mehr als dreimal so viele Patienten eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Domänenscore „Convenience“ erzielt, als unter der Behandlung mit Norditropin®. Bei keinem Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde eine Verschlechterung im Score der Domäne „Convenience“ um mindestens 15 Punkte beobachtet (Tabelle 4-39).

In der Domäne „Global satisfaction“ lag bei 28,3 % (13/46) der Patienten unter Somapacitan bzw. 12,5 % (2/16) der Patienten unter Norditropin® eine Verbesserung des Scores um mindestens 15 Punkte bis Woche 52 vor (Tabelle 4-38). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Je 1 Patient in beiden Behandlungsgruppen zeigte eine Verschlechterung des Scores

um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Global satisfaction“ (Tabelle 4-39). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

In der Gesamtschau zeigen Patienten unter der Behandlung mit Somapacitan eine konsistent höhere Zufriedenheit mit der Therapie als unter Norditropin<sup>®</sup>, die sich insbesondere in den Domänenscores „Convenience“ und „Global satisfaction“ widerspiegelt. Damit stützen die Ergebnisse der Responderanalysen des TSQM-9 die Ergebnisse der Auswertung stetiger Daten.

In der Domäne „Convenience“ hat unter Somapacitan-Behandlung ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine als klinisch relevant eingestufte Verbesserung des Scores um mindestens 15 Punkte erreicht. Die Behandlungsunterschiede in den Responderanalysen in den übrigen Domänen des TSQM-9 und die Gruppenmittelwertsunterschiede erreichten zwar keine statistische Signifikanz, jedoch könnte dies auf die begrenzte statistische Power der Studie zurückzuführen sein. Gleichzeitig zeigen die Responderanalysen an, dass ein relevanter Anteil von Patienten unter Somapacitan eine Verbesserung in der Therapiezufriedenheit wahrnimmt.

*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.*

Nicht zutreffend, es werden nur die Ergebnisse der Studie REAL JP dargestellt.

Wie unter Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie REAL JP vollständig 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.

#### 4.3.1.3.1.3 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 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
REAL JP	<u>Definition</u> Gemäß Studienprotokoll waren unerwünschte Ereignisse wie folgt definiert: <i>Definition eines unerwünschten Ereignisses</i> Ein UE war jegliches unerwartete medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht worden ist. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang

Studie	Operationalisierung
	<p>mit dieser Behandlung stehen. Ein UE konnte jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschl. eines anormalen Laborbefundes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels zeitlich assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird oder nicht.</p> <p>Im Sinne dieser Definition werden auch die folgenden Ereignisse als UE erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,</li> <li>• ein unerwünschter klinischer Laborwert: Ein klinisch signifikanter, anormaler Laborbefund, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und aufgrund deren Schwere Handlungsbedarf besteht. Handlungsbedarf beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder häufigere Nachbeobachtung des Patienten aufgrund der Anomalität.</li> </ul> <p>Die folgenden Ereignisse sollten <u>nicht</u> als UE berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich solcher, die in Folge der Untersuchungen im Rahmen des Screenings oder anderer Prozeduren vor der Exposition gegenüber der Studienmedikation festgestellt worden sind,</li> <li>• vorab geplante Eingriffe, es sei denn, die Ursache für den geplanten Eingriff hat sich seit der ersten studienbezogenen Aktivität, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte, verschlechtert.</li> </ul> <p><i>Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses</i></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das unabhängig von der Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• im Tode endet,</li> <li>• lebensbedrohlich ist (als „lebensbedrohlich“ im Sinne dieser Definition ist die tatsächlich aufgetretene Reaktion gemeint, die den Patienten unmittelbar der Gefahr des Todes aussetzt (d.h. dies schließt keine Ereignisse ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären),</li> <li>• in einer stationären Hospitalisierung oder deren Verlängerung resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes, oder</li> <li>○ zur Behandlung oder Beobachtung länger als 24 Stunden im Krankenhaus verbleibt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Beurteilung sollte immer einem ärztlichen Urteil unterliegen und im Zweifel eine Kontaktaufnahme zum Krankenhaus als Hospitalisierung bewertet werden. Hospitalisierungen aus administrativen, im Zusammenhang mit der Studie stehenden und sozialen Gründen stellen kein UE dar und sollten daher nicht als UE oder SUE berichtet werden. Krankenhausaufnahmen aufgrund von operativen Eingriffen, die vor Einschluss in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit herbeiführt, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, Funktionen des täglichen Lebens auszuüben zur Folge hat (z. B. wenn ein Ereignis bzw. eine klinische Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder bleibende Veränderung, Beeinträchtigung, Schädigung oder Störung der Körperfunktionen oder -struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität des Patienten nach sich zieht),</li> <li>• in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler (bei Nachkommen) resultiert.</li> </ul> <p>Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar im Tode resultieren, lebensbedrohlich sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als SUE gewertet werden, wenn sie, einem angemessenen ärztlichen Urteil nach, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>Die folgenden UE müssen immer als SUE im Sinne eines wichtigen medizinischen Ereignisses berichtet werden, wenn keine anderen Kriterien für die Kennzeichnung als schwerwiegend</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Krankheitserregers durch die Studienmedikation,</li> <li>• Risiko einer Leberschädigung, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) &gt; 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN) und Gesamtbilirubin &gt; 2 x ULN, wenn keine alternative Ätiologie vorhanden ist (Hy's Law)</li> </ul> <p><i>UE nach Schweregraden</i></p> <p>Es erfolgte außerdem eine Einteilung der UE nach Schweregraden gemäß folgenden Kriterien durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten</li> <li>• Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten</li> <li>• Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel</li> </ul> <p>Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dass UE mit dem im Studienverlauf höchsten aufgetretenen Schweregrad bzw. als schwerwiegende UE (falls zutreffend) dokumentiert wurden.</p> <p><i>UE nach Kausalität</i></p> <p>Zusätzlich wurden UE durch den Prüfarzt nach vermutetem Zusammenhang zur jeweiligen Studienmedikation eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wahrscheinlich: Es liegt ein guter Grund und ausreichende Dokumentation, um einen kausalen Zusammenhang anzunehmen</li> <li>• Möglich: ein kausaler Zusammenhang ist naheliegend und kann nicht ausgeschlossen werden</li> <li>• Unwahrscheinlich: Das Ereignis ist höchstwahrscheinlich auf eine andere Ätiologie als das Prüfpräparat zurückzuführen</li> </ul> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Wenn ein Patient Symptome berichtete, die vom Patienten selbst oder vom Prüfarzt als inakzeptabel angesehen wurden, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, musste die Behandlung abgebrochen werden. Der primäre Grund für den Behandlungsabbruch musste im eCRF dokumentiert werden. Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten nach Möglichkeit weiterhin die geplanten Visiten einhalten.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern</i></p> <p>Reaktionen an der Einstichstelle wurden als UE, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern, definiert.</p> <p>Bei Verdacht auf eine Reaktion an der Injektionsstelle zwischen den Vor-Ort-Visiten, wurden Patienten angewiesen, das Studienzentrum so bald wie möglich für weitere Anweisungen zu kontaktieren. Eine außerplanmäßige Visite konnte nach dem Ermessen des Prüfarztes stattfinden. Bei allen Vor-Ort-Visiten bewertete der Prüfarzt Reaktionen an der Einstichstelle durch visuelle und manuelle Untersuchung der Einstichstellen. Bei der Randomisierung erfolgte die Untersuchung auf Reaktionen an der Injektionsstelle nach der Verabreichung der Studienmedikation. Wurde eine Reaktion an der Einstichstelle festgestellt, wurden bis zur Auflösung des Ereignisses zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, sofern der Prüfarzt dies für erforderlich hielt. Dabei sollten Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Juckreiz, Rötungen, Verhärtungen, Grübchen, Schwellungen, Makulae, Hämatome, Blutungen und andere Symptome/Befunde im eCRF dokumentiert werden.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt</u></p> <p>Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal durch offene Fragen zu UE befragt. Alle Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode (Woche 53), welche die Definition eines UE erfüllten, mussten aufgezeichnet und berichtet</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>werden.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>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 zum Ende der Studie aufgetreten sind, wurden in die Auswertung einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</li> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE</li> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</li> <li>• Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abgebrochen haben.</li> <li>• Todesfälle aufgrund von UE</li> </ul> <p>Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der genannten UE-Kategorien nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i>, Version 21.0 für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,</li> <li>• schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, sowie</li> <li>• UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einer Reaktion an der Einstichstelle analysiert.</p> <p>Auf die Darstellung von UE von besonderem Interesse (UESI) wird verzichtet, da UESI-Auswertungen weder im Studienprotokoll prä-spezifiziert noch von den Zulassungsbehörden gefordert wurden.</p> <p>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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der SAS-Population.</p>

*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 „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 JP						
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.*

Die Studie REAL JP ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. 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 Studienende und erfolgt auf Basis der SAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Studienteilnehmer die Studie nicht abgeschlossen. 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 die 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.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>REAL JP</b>						
<b>Jegliche UE</b>						
Somapacitan	46	43 (93,5)	1,36	6,52	24,73	<b>0,0114</b> $\alpha$
Norditropin®	16	11 (68,8)	[0,97; 1,91]	[1,35; 31,54]	[0,92; 48,53]	
<b>Jegliche UE mit vermutetem Zusammenhang zum Prüfpräparat<sup>1</sup></b>						
Somapacitan	46	7 (15,2)	0,81	0,78	-3,53	0,7543 $\alpha$
Norditropin®	16	3 (18,8)	[0,24; 2,77]	[0,18; 3,45]	[-25,29; 18,23]	
<b>Schwerwiegende UE</b>						
Somapacitan	46	4 (8,7)	3,26	3,49	8,70	0,2517 $\alpha$
Norditropin®	16	0	[0,18; 57,33]	[0,18; 68,55]	[0,55; 16,84]	
<b>Schwerwiegende UE mit vermutetem Zusammenhang zum Prüfpräparat<sup>1</sup></b>						
Somapacitan	46	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Norditropin®	16	0				
<b>UE nach Schweregrad - schwer</b>						
Somapacitan	46	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Norditropin®	16	0				
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>						
Somapacitan	46	0	0,12	0,11	-6,25	0,1111 $\alpha$
Norditropin®	16	1 (6,3)	[0,01; 2,82]	[0,00; 2,87]	[-18,11; 5,61]	
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
Somapacitan	46	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Norditropin®	16	0				

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 52; RR: Relatives Risiko; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; n.a.: nicht auswertbar;  
1: Als UE mit vermuteter Kausalität zum Prüfpräparat gelten UE, für die vom Prüferarzt 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 ( $\alpha$ : Barnards exakter Test;  $\alpha\alpha$ : Fishers exakter Test);

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>REAL JP</b>						
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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten.						
<i>Post hoc</i> -Analyse						

Im Studienverlauf trat bei 93,5 % (43/46) der Patienten in der Somapacitan-Gruppe bzw. 68,8 % (11/16) der Patienten in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe mindestens ein UE auf (Tabelle 4-42). Der Unterschied erreichte statistische Signifikanz zugunsten von Norditropin<sup>®</sup> (RR: 1,36 [0,97; 1,91]; OR: 6,52 [1,35; 31,54]; RD: 24,73 [0,92; 48,53]; p = 0,0114). In der Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE 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 (Somapacitan: 15,2 %; Norditropin<sup>®</sup>: 18,8 %; Tabelle 4-42). Der Unterschied war nicht signifikant (RR: 0,81 [0,24; 2,77]; OR: 0,78 [0,18; 3,45]; RD: -3,53 [-25,29;18,23]; p = 0,7543). Der erhöhte Anteil beobachteter UE in der Somapacitan-Gruppe ist damit höchstwahrscheinlich zufällig und nicht auf die Behandlung mit Somapacitan zurückzuführen. Alle berichteten UE waren als nicht schwer (mild oder moderat) eingestuft, und es sind keine schweren UE in der Studie aufgetreten (Tabelle 4-42). Schwerwiegende UE wurden bei insgesamt 4 Patienten aus der Somapacitan-Gruppe berichtet. Der Schweregrad wurde vom Prüfarzt in drei von vier Fällen als mild und bei einem SUE als moderat bewertet. Nach Angabe des Prüfarztes stand keines dieser Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel (Tabelle 4-42). Die Behandlung mit Norditropin<sup>®</sup> wurde bei einem Patienten abgebrochen. In der Somapacitan-Gruppe wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE berichtet (Tabelle 4-42).

In der Studie REAL JP traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-42).

### Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurde gemäß der Anforderung der Modulvorlage umgesetzt.

**Jegliche UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Jegliche UE (bei ≥ 10 % der Patienten bzw. ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>						
<b>SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</b>						
Somapacitan	46	32 (69,6)	1,39 [0,82; 2,35]	2,29 [0,71; 7,32]	19,57 [-8,3; 47,4]	0,1721 $\alpha$
Norditropin®	16	8 (50,0)				
<b>PT „Nasopharyngitis“</b>						
Somapacitan	46	22 (47,8)	1,53 [0,70; 3,36]	2,02 [0,60; 6,73]	16,58 [-10; 43,5]	0,2789 $\alpha$
Norditropin®	16	5 (31,3)				
<b>SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“</b>						
Somapacitan	46	11 (23,9)	3,83 [0,54; 27,3]	4,71 [0,56; 39,9]	17,66 [0,56; 34,8]	0,1343 $\alpha$
Norditropin®	16	1 (6,3)				
<b>SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“</b>						
Somapacitan	46	6 (13,0)	1,04 [0,23; 4,66]	1,05 [0,19; 5,82]	0,54 [-18; 19,4]	0,9991 $\alpha$
Norditropin®	16	2 (12,5)				
<b>SOC „Erkrankungen des Nervensystems“</b>						
Somapacitan	46	7 (15,2)	1,22 [0,28; 5,27]	1,26 [0,23; 6,78]	2,72 [-17; 22,0]	0,8709 $\alpha$
Norditropin®	16	2 (12,5)				
<b>SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“</b>						
Somapacitan	46	11 (23,9)	1,28 [0,41; 4,00]	1,36 [0,33; 5,67]	5,16 [-18; 27,9]	0,7379 $\alpha$
Norditropin®	16	3 (18,8)				
<b>SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“</b>						
Somapacitan	46	7 (15,2)	1,22 [0,28; 5,27]	1,26 [0,23; 6,78]	2,72 [-17; 22,0]	0,8709 $\alpha$
Norditropin®	16	2 (12,5)				
<b>SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“</b>						
Somapacitan	46	4 (8,7)	0,28 [0,09; 0,91]	0,21 [0,05; 0,91]	-22,55 [-47; 1,57]	<b>0,0300<math>\alpha</math></b>
Norditropin®	16	5 (31,3)				
<b>PT „Ausschlag“</b>						
Somapacitan	46	0	0,05 [0,00; 0,95]	0,04 [0,00; 0,85]	-18,75 [-38; 0,37]	<b>0,0044<math>\alpha</math></b>
Norditropin®	16	3 (18,8)				
<b>SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“</b>						
Somapacitan	46	2 (4,3)	0,23 [0,04; 1,26]	0,20 [0,03; 1,31]	-14,40 [-34; 5,61]	0,0723 $\alpha$
Norditropin®	16	3 (18,8)				

N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 52; 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); 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 (bei $\geq 10$ % der Patienten bzw. $\geq 10$ Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>REAL JP</b>						
P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel ( $\alpha$ : 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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten. <i>Post hoc</i> -Analyse						

Es werden jegliche UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 Patienten in der Somapacitan-Gruppe bzw. 2 Patienten in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe aufgetreten sind (entspricht  $\geq 10$  % der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe). Darunter fielen jegliche UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ sowie die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der untergeordneten PT „Ausschlag“ (Tabelle 4-43).

Am häufigsten traten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Somapacitan: 69,6 %; Norditropin<sup>®</sup>: 50,0 %) und der untergeordneten PT „Nasopharyngitis“ (Somapacitan: 47,8 %; Norditropin<sup>®</sup>: 31,3 %) auf (Tabelle 4-43). Statistisch signifikante Unterschiede wurden in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (**RR: 0,28 [0,09; 0,91]; OR: 0,21 [0,05; 0,91]; RD: -22,55 [-47; 1,57]; p = 0,0300**) festgestellt, wobei UE dieser SOC unter der Behandlung mit Somapacitan seltener auftraten als unter Norditropin<sup>®</sup>. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelte sich auch in der untergeordneten PT „Ausschlag“ (**RR: 0,05 [0,00; 0,95]; OR: 0,04 [0,00; 0,85]; RD: -18,75 [-38; 0,37]; p = 0,0044**) wider. Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der übrigen SOC und PT wurden nicht festgestellt.

### SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende UE (bei $\geq 5$ % der Patienten bzw. $\geq 10$ Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>REAL JP</b>						
SUE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5$ % der Patienten bzw. $\geq 10$ Patienten auf						

<b>Schwerwiegende UE (bei <math>\geq 5</math> % der Patienten bzw. <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>						
<p>N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 52; 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);</p> <p>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> <p>P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (<math>\alpha</math>: Barnards exakter Test; <math>\pi</math>: Fishers exakter Test);</p> <p>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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten.</p> <p><i>Post hoc</i>-Analyse</p>						

Für SUE galt die Schwelle von 3 Patienten in der Somapacitan-Gruppe bzw. 1 Patienten in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe (entsprechend  $\geq 5$  % der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe, Tabelle 4-44). Keines der SUE erfüllt die Anforderung der Modulvorlage für die Darstellung nach SOC und PT (Tabelle 4-44)

### **Schwere UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>UE nach Schweregrad - schwer (bei <math>\geq 5</math> % der Patienten bzw. <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm) (SAS)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP</b>						
Schwere UE traten in keiner SOC oder PT bei $\geq 5$ % der Patienten bzw. $\geq 10$ Patienten auf						
<p>N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 52; 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);</p> <p>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> <p>P-Wert: Nicht-adjustierter 2-seitiger p-Wert aus dem Test einer Vierfeldertafel (<math>\alpha</math>: Barnards exakter Test; <math>\pi</math>: Fishers exakter Test);</p> <p>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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten.</p> <p><i>Post hoc</i>-Analyse</p>						

Für schwere UE galt die Schwelle von 3 Patienten in der Somapacitan-Gruppe bzw. 1 Patienten in der Norditropin®-Gruppe (entsprechend  $\geq 5\%$  der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe (Tabelle 4-45).

Schwere UE traten in der Studie nicht auf (siehe oben und Tabelle 4-45).

### **Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE (SAS)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>Somapacitan N = 46 n (%)</b>	<b>Norditropin® N = 16 n (%)</b>
<b>REAL JP</b>		
SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“	0	1 (6,3)
PT „Diabetes mellitus“	0	1 (6,3)
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb der PT bzw. der übergeordneten SOC bis Woche 52; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); Post hoc-Analyse		

Der einzige Therapieabbruch aufgrund von UE in der Studie REAL JP wurde in der Norditropin®-Gruppe durch ein UE der PT „Diabetes mellitus“ innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ verursacht (Tabelle 4-46).

### **Reaktionen an der Einstichstelle**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Reaktionen an der Einstichstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Reaktionen an der Einstichstelle</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>REAL JP (SAS)</b>						
<b>Gesamtrate</b>						
Somapacitan	46	1 (2,2)	0,35 [0,02; 5,24]	0,33 [0,02; 5,66]	-4,08 [-16,66; 8,51]	0,5517 $\alpha$
Norditropin®	16	1 (6,3)				
N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 52; 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 Risikodifferenz ( $\alpha$ : 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, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR, OR, RD sowie der p-Wert nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten. Post hoc-Analyse						

Reaktionen an der Einstichstelle galten in der Studie REAL JP als Ereignisse, für die zusätzliche Informationen gesammelt worden sind und werden als Zusatzauswertung im vorliegenden Modul dargestellt (Tabelle 4-47). Solche Reaktionen an der Einstichstelle wurden in der Studie selten berichtet. Insgesamt trat bei je einem Patienten in der Somapacitan und Norditropin®-Gruppe eine Reaktion an der Einstichstelle auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen, dass Somapacitan ein ähnlich gutes Verträglichkeitsprofil wie Norditropin® aufweist. Der beobachtete Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate jeglicher UE steht nicht im Zusammenhang mit der Behandlung und ist höchstwahrscheinlich auf andere Ursachen zurückzuführen (Tabelle 4-42). Auf Ebene der SOC und PT wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan nur innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und der untergeordneten PT „Ausschlag“ festgestellt, mit insgesamt drei Patienten der Norditropin®-Gruppe, die ein UE der PT „Ausschlag“ berichteten. SUE waren selten und standen nicht im Zusammenhang mit dem Prüfartzneimittel (Tabelle 4-42). Im Studienverlauf sind keine schweren UE aufgetreten (Tabelle 4-42). Es kam bei lediglich einem Patienten (der Norditropin®-Gruppe) zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung aufgrund eines diagnostizierten Diabetes mellitus, was ein Ausschlusskriterium in der Studie REAL JP war (Tabelle 4-46). Reaktionen an der Einstichstelle waren in beiden Gruppen sehr selten (Tabelle 4-47).

Zusammenfassend konnten im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine relevanten 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 Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil aus, wie das bereits seit langem als sicher und gut verträglich etablierte einmal tägliche Wachstumshormonpräparat Norditropin®.

*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.*

Nicht zutreffend, es werden nur die Ergebnisse der Studie REAL JP dargestellt.

Wie unter Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie REAL JP vollständig 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.<sup>1</sup>

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.
- 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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 4-48: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

REAL JP Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Geschlecht und oraler Östrogenstatus (Frauen ohne orale Östrogen-therapie / Frauen unter oraler Östrogen-therapie / Männer)	Alter (≤ 60 Jahre / > 60 Jahre)	Erstmaliges Auftreten des Wachstums-hormonmangels (Kindesalter / Erwachsenen-alter)
<b>Veränderung der Körperzusammensetzung</b>				
Gesamtfettgewebe (TAT), Änderung von Baseline bis Woche 52	○	○	○	○
Subkutanes Fettgewebe (SAT), Änderung von Baseline bis Woche 52	○	○	○	○
Viszerales Fettgewebe (VAT), Änderung von Baseline bis Woche 52	○	○	○	○
<b>TSQM-9</b>				
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Effectiveness“	○	○	○	○
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Convenience“	○	○	○	○
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Global satisfaction“	○	○	○	○
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Effectiveness“	○	○	○	○
Responder für den TSQM-9, (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Effectiveness“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Convenience“	○	○	○	○

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

REAL JP Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Geschlecht und oraler Östrogenstatus (Frauen ohne orale Östrogen-therapie / Frauen unter oraler Östrogen-therapie / Männer)	Alter (≤ 60 Jahre / > 60 Jahre)	Erstmaliges Auftreten des Wachstums-hormonmangels (Kindesalter / Erwachsenen-alter)
Responder für den TSQM-9, (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Convenience“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Global satisfaction“	n.d.	n.d.	○	○
Responder für den TSQM-9, (Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Global satisfaction“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
Jegliche UE	○	○	○	○
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach Schweregrad - schwer	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche UE - SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt.				

Entsprechend der Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.5 waren im Studienprotokoll der Studie REAL JP keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Für die vorliegende Bewertung wurden Subgruppenanalysen gemäß der Modulvorlage für die folgenden Effektmodifikatoren *post hoc* untersucht:

- Alter (≤ 60 Jahre/> 60 Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Geschlecht und Einsatz oraler Östrogene (Frauen ohne orale Östrogen-therapie/Frauen unter oraler Östrogen-therapie/Männer)

- Erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels (Kindesalter/Erwachsenenalter).

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).

Da die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt wurden, können sie nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-49 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 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Geschlecht und Östrogenstatus, Alter und dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Wachstumshormonmangels je Endpunkt für die Studie REAL JP

REAL JP	Interaktions-p-Wert			
	Geschlecht (m / w)	Geschlecht und oraler Östrogenstatus (Frauen ohne orale Östrogen-therapie / Frauen unter oraler Östrogen-therapie / Männer)	Alter ( $\leq 60$ Jahre / $> 60$ Jahre)	Erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels (Kindesalter / Erwachsenenalter)
<b>Veränderung der Körperzusammensetzung</b>				
Gesamtfettgewebe (TAT), Änderung von Baseline bis Woche 52 <sup>a</sup>	0,5521	0,5665	0,8981	0,6740
Subkutanes Fettgewebe (SAT), Änderung von Baseline bis Woche 52 <sup>a</sup>	0,5696	0,6051	0,9752	0,4960
Viszerales Fettgewebe (VAT), Änderung von Baseline bis Woche 52 <sup>a</sup>	0,7060	0,6953	0,9582	0,8979
<b>TSQM-9</b>				
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Effectiveness“	0,3610	0,3048	0,6293	0,5995
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Convenience“	0,6339	0,8064	0,8235	0,6317
TSQM-9, Änderung von Baseline bis Woche 52: Domäne „Global satisfaction“	0,2698	0,2135	0,8639	0,7067
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Effectiveness“	0,8577	0,8072	0,3319	0,2370

REAL JP	Interaktions-p-Wert			
Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Geschlecht und oraler Östrogenstatus (Frauen ohne orale Östrogentherapie / Frauen unter oraler Östrogentherapie / Männer)	Alter ( $\leq 60$ Jahre / $> 60$ Jahre)	Erstmaliges Auftreten des Wachstumshormonmangels (Kindesalter / Erwachsenenalter)
Responder für den TSQM-9, (Verslechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Effectiveness“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Convenience“	0,9761	0,8681	0,5225	0,5824
Responder für den TSQM-9, (Verslechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Convenience“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Responder für den TSQM-9, (Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Global satisfaction“	n.d.	n.d.	0,5709	0,7683
Responder für den TSQM-9, (Verslechterung um 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkte) nach 52 Wochen: Domäne „Global satisfaction“	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
Jegliche UE <sup>b</sup>	n.a.	n.a.	0,3330	0,9467
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach Schweregrad - schwer	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>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, wurde keine Nullzellenkorrektur</p>				

REAL JP	Interaktions-p-Wert			
Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Geschlecht und oraler Östrogenstatus (Frauen ohne orale Östrogentherapie / Frauen unter oraler Östrogen- therapie / Männer)	Alter (≤ 60 Jahre / > 60 Jahre)	Erstmaliges Auftreten des Wachstums- hormonmangels (Kindesalter / Erwachsenen- alter)
durchgeführt und das OR für die jeweilige Subgruppe nicht berechnet. Letzteres gilt auch für den Fall, wenn alle Patienten Ereignisse hatten. <i>Post hoc</i> -Analyse				

*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.*

Für keine der durchgeführten Subgruppenanalysen lieferte der Interaktionsterm einen statistisch signifikanten p-Wert. Gemäß Modulvorlage können Subgruppen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, 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. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen werden deshalb in Anhang 4-G dargestellt.

#### 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 4-50 Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN8640-4244	REAL JP	Studienbericht [71], Studienregistereinträge [66-69], Studienpublikation [49], <i>Post hoc</i> durchgeführte Datenanalysen gemäß Modulvorlage [77].
Die Studien REAL 1 und REAL 2 wurden nach genauer Prüfung aus den in Abschnitt 4.3.1.3 genannten Gründen (Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention bei weniger als 80 % der Studienpopulation erfüllt) aus dem Studienpool entfernt. Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier von einer Darstellung der Studienergebnisse der REAL 1 und REAL 2 abgesehen. Aus diesem Grund werden die beiden Studien nicht in die Liste der eingeschlossenen Studien aufgenommen.		

#### 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 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 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 4-52: 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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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>
Nicht zutreffend						

*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 4-55: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

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 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 4-56: 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>
Nicht zutreffend						

*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 4-57: 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
Nicht zutreffend					

#### 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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-59: 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>
Nicht zutreffend				

*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 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

#### **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 4-61: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

*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 Erwachsenen mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel im vorliegenden Modul werden die Ergebnisse der Studie REAL JP herangezogen.

##### **REAL JP**

Die Studie REAL JP ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, die den direkten Vergleich des therapeutischen Nutzens von Somapacitan gegenüber Norditropin® für einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen ermöglicht.

Wie unter Abschnitt 4.3.1.2.2 dargelegt, wird das Verzerrungspotenzial der Studie REAL JP auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein IWRS verwendet, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Eine Verblindung der Patienten oder behandelnden Personen fand nicht statt, woraus sich ein hohes Verzerrungspotenzial für alle patientenberichteten Ergebnisse ergibt. Hierunter fallen die Endpunkte „TSQM-9“, „Therapieadhärenz“ und „Unerwünschte Ereignisse“ (außer der Ergebnisse für SUE, die sich definitionsgemäß aufgrund ihrer Natur objektiv erfassen lassen). Der Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Auf Studienebene kann eine relevante Verzerrung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials in patientenberichteten Endpunkten wird die qualitative Ergebnissicherheit von patientenberichteten Endpunkten als **mäßig** eingestuft. Andere Ergebnisse der Studie REAL JP weisen trotz des offenen Studiendesigns eine **hohe** qualitative Ergebnissicherheit auf. Gemäß der Definition der Evidenzstufen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entsprechen randomisierte klinische Studien, wie die REAL JP, der zweithöchsten Evidenzstufe (**Evidenzstufe Ib**).

##### **Validität der Endpunkte**

Alle zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte „Veränderungen der Körperzusammensetzung“, „TSQM-9“ und „Unerwünschte Ereignisse“ sind patientenrelevant, valide und geeignet operationalisiert worden (Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Messung der Körperzusammensetzung wurde das quantitative CT verwendet, welches eine etablierte und valide Methode zur Untersuchung des Effekts von Wachstumshormon auf

die Körperzusammensetzung darstellt [20]. Aufgrund der Operationalisierung ist dieser Endpunkt daher als valide anzusehen.

Die Validität des TSQM-9 Fragebogens als ein generisches Instrument zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie wurde bereits bestätigt [36, 37]. Die Validierung erfolgte in einer Gruppe von ca. 400 Erwachsenen aus einem Online-Panel, die nach eigener Angabe verschriebene blutdrucksenkende Medikamente einnahmen und zu Beginn der Validierungsstudie und nach einem Zeitraum von 7 bis 14 Tagen erneut befragt wurden [36]. Die TSQM-9-Domänen wiesen eine hohe interne Konsistenz (Cronbach's Alpha  $\geq 0,84$ ) und eine gute Test-Retest-Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC)  $\geq 0,70$ ) auf. Die TSQM-9-Domänen waren in der Lage mit mittleren bis hohen Effektstärken zwischen Individuen mit geringer, mittlerer und hoher Therapietreue zu unterscheiden. Signifikante Korrelationen mit dem Adhärenzverhalten der Patienten, erhoben mit dem *Morisky Medication Adherence Score* [36], deuteten auf eine Konvergenzvalidität hin.

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

#### **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.*

### **Zusammenführung der Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Im Folgenden werden die unter Abschnitt 4.3.1.3.1 beschriebenen Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Somapacitan zusammengefasst 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 finalen Auswertung der Studie REAL JP nach 52 Wochen herangezogen.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität***

Im Verlauf der Studie REAL JP sind in keiner der Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten.

Dabei ist zu bedenken, dass die Studie REAL JP in Bezug auf die statistische Power nicht dafür ausgelegt war, einen Behandlungsunterschied hinsichtlich der Mortalität zu untersuchen. Obwohl eine Hypophyseninsuffizienz bei Erwachsenen mit erhöhter kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Mortalität assoziiert ist [9-15] und unter der Wachstumshormon-Substitutionstherapie eine reduzierte Übersterblichkeit beobachtet wurde [14, 16], gestaltet sich in dieser Indikation der Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Mortalität grundsätzlich als schwierig. Einerseits ist der Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen eine seltene und nicht rapide zum Tod führende Erkrankung, andererseits bestehen aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormon-Ersatztherapie keine relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Wachstumshormonpräparaten, die einen messbaren Effekt auf die Mortalität der Patienten erwarten ließen.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität***

In der Nutzenkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ betrachtet.

#### *Veränderungen der Körperzusammensetzung*

Zur Beurteilung der Veränderungen der Körperzusammensetzung in der Studie REAL JP wurden Änderungen in der Querschnittsfläche des Gesamtfettgewebes (TAT), des subkutanen Fettgewebes (SAT) und des viszeralen Fettgewebes (VAT) von Baseline bis Woche 52 mittels quantitativer CT analysiert. Da die in der REAL JP eingeschlossenen Patienten bereits vor Studieneinschluss eine Wachstumshormon-Ersatztherapie erhielten, fiel die Änderung der Körperzusammensetzung von Baseline bis Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen wie

erwartet gering aus. Allerdings zeigte sich mit Somapacitan eine Stabilisierung des Behandlungserfolges von Baseline bis Woche 52 mit leichten numerischen Unterschieden zugunsten von Somapacitan in den Parametern TAT (MWD [95 %-KI]: -12,40 [-43,51; 18,71];  $p = 0,4281$ ), SAT (MWD [95 %-KI]: -10,79 [-32,37; 10,79]  $p = 0,3210$ ) und VAT (MWD [95 %-KI]: -1,97 [-17,28; 13,33];  $p = 0,7973$ ).

Die Ergebnisse des Endpunkts „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ zeigen eine mindestens gleich gute Wirksamkeit von Somapacitan gegenüber Norditropin<sup>®</sup> hinsichtlich der Reduktion des Körperfetts in diversen Kompartimenten bei einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse des Fragebogens TSQM-9 herangezogen.

#### *TSQM-9*

Die Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation wurde mit dem patientenberichteten Fragebogen TSQM-9 gemessen. Der TSQM-9 untersucht die von Patienten subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit (Domäne „Effectiveness“) und Anwendungsfreundlichkeit (Domäne „Convenience“) der Therapie sowie die Gesamtzufriedenheit (Domäne „Global satisfaction“) der Patienten mit der Therapie. Entsprechend den Anforderungen der Modulvorlage können für die Bestimmung des Zusatznutzens bei mit komplexen Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten sowohl kontinuierliche Daten als auch Responderanalysen mit einem *post hoc* definierten Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite (entspricht 15 Punkten auf der Skala des TSQM-9) betrachtet werden. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Endpunkt „TSQM-9“ werden beide Auswertungen herangezogen. Ein höherer Score bedeutet eine höhere Patientenzufriedenheit.

In der Domäne „Effectiveness“ zeigte sich im Studienverlauf ein ähnlicher Anstieg der Scores in beiden Behandlungsgruppen. Zwar waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder in der kontinuierlichen Auswertung (MWD [95 %-KI]: 4,87 [-3,46; 13,20];  $p = 0,2462$ ) noch in der Responderanalyse (RR [95 %-KI]: 1,39 [0,45; 4,31];  $p = 0,7272$ ) signifikant, jedoch fand sich in der Somapacitan-Gruppe ein numerisch höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des Scores von Baseline bis Woche 52.

In der Domäne „Convenience“ fiel der Anstieg des Scores in der Somapacitan-Gruppe deutlich höher aus als in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Änderung von Baseline bis Woche 52 (RR [95 %-KI]: 6,79 [-1,04; 14,61]) erreichte zwar keine statistische Signifikanz ( $p = 0,0877$ ), allerdings wurde beim Anteil der Responder mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet (**RR [95 %-KI]: 3,65 [0,96; 13,87];  $p = 0,0221$** ). Der Kehrwert des 95 %-Konfidenzintervalls des relativen Risikos [1,04; 0,07] unterschreitet jedoch nicht den Schwellenwert von 1,0 für die Quantifizierung eines Zusatznutzens anhand von inferenzstatistischen Schwellenwerten.

In der Domäne „Global satisfaction“ des TSQM-9 stieg der Score in der Somapacitan-Gruppe stärker an als in der Norditropin®-Gruppe. Allerdings erreichte der numerische Unterschied hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen in den kontinuierlichen Auswertungen (MWD [95 %-KI]: 6,88 [-1,08; 14,85];  $p = 0,0890$ ) bzw. Responderanalysen keine statistische Signifikanz.

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

Die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan spiegelt sich auch in einer tendenziell höheren Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz in der Studie REAL JP sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, allerdings war der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm (97,8 %) höher als im Norditropin-Arm (81,3 %).

Obwohl der Zusatznutzen von Somapacitan in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht quantifiziert werden kann, zeigen diese Ergebnisse dennoch eindrucksvoll den versorgungsrelevanten Vorteil einer anwenderfreundlicheren einmal wöchentlichen Gabe von Somapacitan gegenüber einmal täglichen Wachstumshormon-Präparaten. Es handelt sich bei Somapacitan damit um eine Therapieoption, die das therapeutische Potenzial der Wachstumshormon-Ersatztherapie bei Erwachsenen mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel langfristig maximieren kann.

### ***Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Somapacitan in der Nutzenkategorie Sicherheit liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die im Studienverlauf der REAL JP aufgetreten waren, vor.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

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

In der Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Norditropin® hinsichtlich des

Anteils der Patienten mit mindestens einem UE (**RR [95 %-KI]: 1,36 [0,97; 1,91]; p = 0,0114**), allerdings blieb die Rate der UE in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Somapacitan: 309,8 UE/100 Patientenjahre; Norditropin: 312,7 UE/100 Patientenjahre). Auch die Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE nach vermuteter Kausalität zeigt, dass nur wenige UE im Zusammenhang mit dem jeweiligen Prüfpräparat aufgetreten sind und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestehen. Damit ist der genannte Unterschied in den Gesamtraten jeglicher UE mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig entstanden.

Alle berichteten UE waren als nicht schwer (mild oder moderat) eingestuft, und es sind keine schweren UE in der Studie aufgetreten. Bei 4 Patienten in der Somapacitan-Gruppe wurde ein SUE berichtet, allerdings führten diese in keinem Fall zum Therapieabbruch und es bestand nach Ansicht des Prüfarztes bei keinem dieser Ereignisse ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Der Schweregrad wurde vom Prüfarzt in drei von vier Fällen als mild und bei einem SUE als moderat bewertet. Bei nur einem Patienten (in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe) führte ein UE zum Therapieabbruch (aufgrund der Diagnose Diabetes mellitus).

Auf Ebene der SOC und PT betrachtet, handelte es sich bei den häufigsten UE um respiratorische Infekte (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und PT „Nasopharyngitis“). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (zugunsten von Somapacitan) wurde lediglich in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ festgestellt (**RR [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,91]; p = 0,0300**). Dabei handelt es sich um Ereignisse, die der Kategorie „Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ zugeordnet werden können. Das 95 %-Konfidenzintervall des relativen Risikos unterschreitet nicht den für den Nachweis eines geringen Zusatznutzens in dieser Kategorie definierten Schwellenwert von 0,9. Damit ist die beobachtete Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gegenüber Norditropin<sup>®</sup> nicht quantifizierbar.

Reaktionen an der Einstichstelle wurden bei nur je einem Patienten der Somapacitan- und Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe berichtet, was für eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit beider Präparate spricht.

Zusammenfassend zeigten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie REAL JP sowohl in den Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil und eine vergleichbare sehr gute Verträglichkeit für Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup>. Die meisten in der Studie REAL JP beobachteten UE waren nicht therapiebedingt (z.B. respiratorische Infekte), zeigten ein ähnliches Muster und hatten keinen Einfluss auf die Therapiefortführung bei den betroffenen Patienten.

### ***Subgruppenanalysen***

Für keinen der untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Alter ( $\leq 60$  Jahre/ $> 60$  Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), Einsatz oraler Östrogene (Frauen ohne orale Östrogen Therapie/Frauen unter oraler Östrogen Therapie/Männer) sowie erstmaliges Auftreten

des Wachstumshormonmangels (Kindesalter/Erwachsenenalter) wurden statistisch signifikante Interaktionsterme festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

### ***Ergebnisse der Studie REAL JP sind grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar***

Sowohl publizierte Ergebnisse aus der Beobachtungsstudie HypoCCS als auch die Aussagen der Zulassungsbehörde EMA legen nahe, dass weder pharmakokinetische Unterschiede noch eine Effektmodifikation aufgrund der ethnischen Herkunft bestehen [5, 74]. Insbesondere wird in der Fachinformation von Somapacitan explizit keine Empfehlung zur Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Herkunft ausgesprochen [6]. Aufgrund des weltweit einheitlichen Therapiestandards kann außerdem davon ausgegangen werden, dass die Studienmedikation für die überwiegende Mehrheit der Patienten in einer dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprechenden Art und Weise verabreicht worden ist.

Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Studie REAL JP sind damit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

### **Zusammenfassende Bewertung**

Der derzeitige Therapiestandard zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen, das einmal tägliche Wachstumshormon, gilt als eine wirksame, sichere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie. Aufgrund des Wirkprinzips der Wachstumshormontherapie, die Funktion des fehlenden endogenen Hormons durch Substitution wiederherzustellen, gestaltet sich die Quantifizierung des Zusatznutzens in dieser Indikation durch eine Verbesserung insbesondere in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit als eine Herausforderung. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Studie REAL JP wider. In den Endpunkten „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup> festgestellt. Aus der verfügbaren Evidenz ist ersichtlich, dass die Behandlung mit Somapacitan durch eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Körperfettmasse, einem der primären Therapieziele der Wachstumshormon-Ersatztherapie, und ein ähnlich günstiges Sicherheitsprofil sowie eine gleichermaßen gute Verträglichkeit wie Norditropin<sup>®</sup> gekennzeichnet ist.

Der therapeutische Bedarf in der vorliegenden Indikation besteht vielmehr in einer Reduktion der Therapiebelastung und der Herausforderung, den Behandlungserfolg über viele Jahre der Therapie aufrechtzuerhalten. Die Notwendigkeit täglicher Injektionen im Rahmen einer Wachstumshormon-Ersatztherapie summiert sich über Jahre zu einer erheblichen Therapiebelastung und führt oft zur Therapiemüdigkeit, einer geringen Therapietreue und kann den langfristigen Behandlungserfolg negativ beeinflussen [33-35].

Viele Faktoren bestimmen die Therapietreue der Patienten, darunter „Injektionsmüdigkeit“, Vergesslichkeit, Unzufriedenheit mit den Behandlungsergebnissen, Reisen und Abwesenheit von zu Hause [35]. Gerade bei Erwachsenen mittleren Alters ist eine geringe Therapietreue

häufig dem Zeitmangel und einer niedrigen Priorität der Wachstumshormon-Therapie geschuldet [78]. Bekanntermaßen können aber auch Injektionsschmerzen oder die Angst davor sowie die generelle Abneigung gegenüber Injektionen die Therapieadhärenz erheblich beeinträchtigen [79-82]. Für die Schmerzwahrnehmung spielen neben einer richtigen Injektionstechnik auch produktspezifische Faktoren, wie Injektionsnadeln und die Formulierung des Arzneimittels, eine wichtige Rolle [79, 80]. Auf viele dieser Faktoren lässt sich durch eine Reduktion des Dosierungsintervalls positiv Einfluss nehmen.

Als erstes und einziges für diese Patientengruppe zugelassenes Wachstumshormon-Präparat, welches die Dosierfrequenz von einer einmal täglichen auf eine einmal wöchentliche Anwendung reduziert, ermöglicht Somapacitan den Patienten **bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit die Mehrheit der Injektionstage (313 von 365 Injektionstagen pro Jahr (ca. 85 %)) einzusparen**. Damit adressiert Somapacitan direkt den bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Indikation und trägt maßgeblich zu dessen Deckung bei.

Somapacitan führt nicht nur zu einer erheblichen Reduktion der Anzahl der benötigten Injektionstage, sondern erlaubt aufgrund der verwendeten Injektionsnadeln und der Formulierung auch den mit der Injektion verbundenen Schmerz zu reduzieren [6, 79]. Darüber hinaus bietet Somapacitan den Patienten eine wesentlich höhere Flexibilität und Einfachheit in der Anwendung gegenüber anderen zur Wachstumshormon-Ersatztherapie zugelassenen Präparaten, die sich zum Teil erheblich durch die Art des verwendeten Injektionsgeräts unterscheiden. Da der zur Anwendung von Somapacitan eingesetzte Sogroya<sup>®</sup>-Fertigpen auf der gleichen FlexPro<sup>®</sup> Technologie basiert, die auch beim Studienkomparator Norditropin<sup>®</sup> eingesetzt wird, ließen sich diese Vorteile in der Studie nicht untersuchen. Die höhere Flexibilität in der Anwendung von Somapacitan spiegelt sich darin wider, dass Somapacitan nur einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden muss [6]. Gegenüber Produkten, die dauerhaft gekühlt aufbewahrt werden müssen, bietet Somapacitan den Vorteil, dass es bis zu 72 Stunden lang bei einer Temperatur bis zu 30° C stabil bleibt [6]. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Kühlung stellt insbesondere bei Reisen mit Übernachtung ein großes Hindernis und die häufigste Ursache für ausgelassene Dosen dar.

Die erhebliche Reduktion der Therapiebelastung unter Somapacitan spiegelt sich in der konsistent verbesserten Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie (gemessen mit dem TSQM-9) wider und entspricht einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Aufgrund der geringen statistischen Power der Studie REAL JP konnte, trotz konsistenter numerischer Vorteile für Somapacitan in allen Domänen, nur in der Domäne „Convenience“ des TSQM-9 ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Allerdings ließ die Breite des Konfidenzintervalls des relativen Effektschätzers die Quantifizierung eines Zusatznutzens über inferenzstatistische Schwellenwerte nicht zu. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit der Somapacitan-Behandlung mindestens genauso zufrieden sind wie mit dem einmal täglichen Norditropin<sup>®</sup> und die Wirksamkeit von Somapacitan als mindestens gleichwertig beurteilen. Jedoch wird Somapacitan als wesentlich

einfacher zu verabreichen und anwenderfreundlicher wahrgenommen als das einmal täglich anzuwendende Norditropin®. Die höhere Zufriedenheit der Patienten mit der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan spiegelt sich auch in einer tendenziell höheren Therapieadhärenz (gemessen mittels Patiententagebuch) in der Studie wider. Wie für ein Studiensetting zu erwarten, war die durchschnittliche Therapieadhärenz in der Studie REAL JP sowohl unter der Behandlung mit Somapacitan als auch unter Norditropin® hoch, allerdings war der Anteil Patienten mit einer Therapieadhärenz von mindestens 95 % im Somapacitan-Arm (97,8 %) höher als im Norditropin-Arm (81,3 %).

Diese versorgungsrelevanten Vorteile gegenüber einmal täglichen Wachstumshormonpräparaten lassen langfristig positive Versorgungseffekte in der Therapie des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen erwarten. Die EMA hat die genannten Vorteile von Somapacitan als einen signifikanten Nutzen gegenüber einmal täglichen Therapieoptionen anerkannt und sieht in Somapacitan das Potenzial, einen erheblichen Beitrag für die Patientenversorgung zu leisten [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].

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestehen Vorteile für Somapacitan in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie REAL JP. Die zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse entstammen einem patientenberichteten Endpunkt mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Folglich wird als Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt angenommen. Trotz deutlicher positiver Effekte ist die verfügbare Evidenz insbesondere aufgrund der geringen statistischen Power der Studie limitiert und lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Somapacitan für Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel nach der Methodik der Nutzenbewertung nicht zu. Für Somapacitan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel wird daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet. Obwohl eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Somapacitan auf der bestehenden Datengrundlage nicht möglich ist, trägt Somapacitan durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls entscheidend zur Reduktion der Therapielast einer Wachstumshormon-Ersatztherapie und damit in erheblichem Ausmaß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Indikationsgebiet bei. Dies zeigt sich in der Studie REAL JP in versorgungsrelevanten Vorteilen wie einer konsistenten Verbesserung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie und einer tendenziell höheren Therapieadhärenz gegenüber der einmal täglichen Anwendung von Norditropin® und lässt langfristig positive Versorgungseffekte in der Therapie von Erwachsenen mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel erwarten.

#### 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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel	nicht quantifizierbar

#### 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 2005<sup>1</sup>, Molenberghs 2010<sup>2</sup>). 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 2006<sup>3</sup>) 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 2006<sup>4</sup>) 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

---

<sup>1</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>4</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*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

#### 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 Pharma GmbH (2010): Norditropin® FlexPro®; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 01.09.23]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation - Somapacitan for the treatment of growth hormone deficiency. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2068-public-summary-opinion-orphan-designation-somapacitan-treatment-growth-hormone-deficiency_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Orphan Maintenance Assessment Report - Sogroya (Somapacitan), Treatment of growth hormone deficiency, EU/3/18/2068. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. [Zugriff: 13.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf).
5. European Medicines Agency (EMA) (2021): Sogroya: EPAR - Public Assessment report. EMA/95144/2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. Novo Nordisk A/S (2021): Sogroya®; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7851/2021-09-16_AM-RL-XII_Avatrombopag_D-649_TrG.pdf).
8. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf).
9. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström C-H, Erfurth EM (1997): Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*; 46(1):75-81.
  10. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al. (2017): Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*; 56(1):33-42.
  11. Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, Erfurth EM, Camacho-Hubner C, Fox JL, et al. (2018): Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults With Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab*; 103(2):768-77.
  12. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P (2007): Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*; 67(5):693-7.
  13. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E (2015): Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(7):2651-8.
  14. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN (2015): Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(4):1405-11.
  15. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. (2019): American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract*; 25(11):1191-232.
  16. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. (2016): Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 101(11):3888-921.
  17. 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.
  18. Ramos-Leví AM, Marazuela M (2018): Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. *Endocrine*; 60(2):203-18.
  19. Moller N, Jorgensen JO (2009): Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*; 30(2):152-77.
  20. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. (1998): Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 83(2):382-95.
  21. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB (2004): Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol*; 159(12):1150-9.
  22. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Goth MI, Wilton P, et al. (2013): Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH

- deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*; 168(3):297-305.
23. Takahashi Y (2017): The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*; 18(7):1447.
  24. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. (2006): Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*; 155(1):79-90.
  25. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G (2015): Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*; 62(12):1037-48.
  26. Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, et al. (2011): Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*; 75(6):825-30.
  27. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. (2008): General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *New England Journal of Medicine*; 359(20):2105-20.
  28. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, Nachtigall L, Biller BM, Miller KK, et al. (2008): Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(6):2063-71.
  29. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J (2009): Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(3):809-16.
  30. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. (2004): Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(5):2048-56.
  31. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P (2004): Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(5):2192-9.
  32. Høybye C, Cohen P, Hoffman AR, Ross R, Biller BMK, Christiansen JS (2015): Status of long-acting-growth hormone preparations — 2015. *Growth Hormone & IGF Research*; 25(5):201-6.
  33. Haverkamp F, Johannsson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. (2008): Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clinical Therapeutics*; 30(2):307-16.
  34. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. (2016): Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol*; 174(6):C1-8.
  35. Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS (2019): Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*; 14(6):419 - 36.
  36. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky DE, Gemmen E (2009): Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

- (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*; 7(36):1-10.
37. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. (2004): Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*; 2(12):1-13.
  38. 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>.
  39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 06.10.23]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
  40. 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/>.
  41. 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.
  42. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML (2011): Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 96(6):1587-609.
  43. Weber MM, Gordon MB, Höybye C, Jørgensen JOL, Puras G, Popovic-Brkic V, et al. (2020): Growth hormone replacement in adults: Real-world data from two large studies in US and Europe. *Growth Hormone & IGF Research*; 50:71-82.
  44. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
  45. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
  46. 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.
  47. 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.
  48. Johannsson G, Gordon MB, Rasmussen MH, Hakonsson IH, Karges W, Svaerke C, et al. (2020): Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 105(4):E1358-E76.
  49. Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, Ogawa Y, Rasmussen MH, Takano K (2020): Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clinical Endocrinology*; 93(5):620-8.
  50. Johannsson G, Feldt-Rasmussen U, Hakonsson IH, Biering H, Rodien P, Tahara S, et al. (2018): Safety and convenience of once-weekly somapacitan in adult GH deficiency: A 26-week randomized, controlled trial. *European Journal of Endocrinology*; 178(5):491-9.

51. 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>
52. Novo Nordisk A/S (2017): Study protocol for NN8640-4054 study, dated 27 November 2017. [Zugriff: 08.09.2023]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/51/NCT02229851/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/51/NCT02229851/Prot_000.pdf).
53. Novo Nordisk A/S (2017): Statistical analysis plan for NN8640-4054 study, dated 27 November 2017. [Zugriff: 08.09.2023]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/51/NCT02229851/SAP\\_001.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/51/NCT02229851/SAP_001.pdf).
54. Novo Nordisk A/S (2020): Study results for NN8640-4054 study (NCT02229851). [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02229851>.
55. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002892-16)
56. Novo Nordisk A/S (2019): Study results for NN8640-4054 study (2013-002892-16). [Zugriff: 09.09.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/zip/pdf/2013-002892-16/1>.
57. 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 (EUCTR2013-002892-16-GB). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002892-16-GB>
58. 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: 12.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229851>
59. 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: 24.11.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005458>
60. 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>
61. Novo Nordisk A/S (2020): Study results for NN8640-4043 study (NCT02382939). [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02382939>.
62. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000290-39)
63. Novo Nordisk A/S (2017): Study results for NN8640-4043 study (2014-000290-39). [Zugriff: 09.09.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/zip/pdf/2014-000290-39/1>.
64. 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: 12.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382939>
65. 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 (EUCTR2014-000290-39-SE). Stand des Eintrags: 11.04.2016. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000290-39-SE>
66. 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, 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 - ClinicalTrials.gov

- (NCT03075644). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03075644>
67. Novo Nordisk A/S (2019): Study protocol and statistical analysis plan for NN8640-4244 study, dated 22 March 2019. [Zugriff: 08.09.2023]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03075644/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03075644/Prot_SAP_000.pdf).
  68. Novo Nordisk A/S (2020): Study results for NN8640-4244 study (NCT03075644). [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03075644>.
  69. 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: 12.12.2020. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075644>
  70. Novo Nordisk (2016): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4043 (REAL 2).
  71. Novo Nordisk (2019): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4244 (REAL JP).
  72. Novo Nordisk (2017): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4054 (REAL 1) - Analysis of main phase (34 weeks).
  73. Novo Nordisk (2018): Clinical Trial Report Trial ID: NN8640-4054 (REAL 1) - 53-Week Open-Label Extension Period.
  74. Shimatsu A, Tai S, Tanaka T, Fujieda K, Teramoto A, Chihara K (2011): Clinical characteristics of Japanese adults with growth hormone deficiency: a HypoCCS database study. *Endocrine Journal*; 58(5):325-33.
  75. PFIZER PHARMA GmbH (1997): Genotropin® MiniQuick; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  76. Sandoz GmbH (2006): Omnitrope® Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2022 [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  77. Novo Nordisk (2023): *Post hoc* Datenanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Somapacitan zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen.
  78. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S (2008): Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*; 4(1):269-86.
  79. Kappelgaard AM, Bojesen A, Skydsgaard K, Sjögren I, Laursen T (2004): Liquid growth hormone: preservatives and buffers. *Horm Res*; 62 (Suppl 3):98-103.
  80. 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.
  81. Rosenfeld RG, Bakker B (2008): Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract*; 14(2):143-54.
  82. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Unger N, Streetz-van der Werf C, Karges W, Schilbach K, et al. (2020): Motivation for and adherence to growth hormone replacement therapy in adults with hypopituitarism: the patients' perspective. *Pituitary*; 23(5):479-87.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>1</sup> 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 4-63: Suchstrategie für RCT in Medline

<b>Datenbankname</b>	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>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 01.09.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 4-64: Suchstrategie für RCT in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	Embase <1974 to 2023 September 01>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 01.09.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 4-65: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2023>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Zeiteinschränkung	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 und ausgeschlossen. Insgesamt 70 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening aufgrund der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die verbleibenden 3 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichteten Publikationen [48-50] entsprechen den Volltextpublikationen der Studien REAL 1 [48], REAL 2 [50] und REAL JP [49] des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP des pharmazeutischen Unternehmers wurden in die Bewertung eingeschlossen. Eine weitergehende Prüfung ergab, dass die Studien REAL 1 und REAL 2 das Einschlusskriterium E2 hinsichtlich der Prüfintervention nur teilweise erfüllen und für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2 ausführlich charakterisiert, auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung wird jedoch verzichtet (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

**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](http://www.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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-66: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.09.2023
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	21
<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.09.2023

<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	8
<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.09.2023
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	87, davon 36 Studien

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 21 Treffer. Darunter waren 3 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP zuordnen lassen [51, 60, 66]. Dabei wurden die dort angehängten Studienprotokolle und SAP der Studien REAL 1 [52, 53] und REAL JP [67] sowie Ergebnisse zu allen drei Studien [54, 61, 68] identifiziert.

Die Suche im EU-CTR ergab 8 Treffer. Darunter waren 2 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 1 und REAL 2 zuordnen lassen, sowie Ergebnisse zu diesen beiden Studien [55, 56, 62, 63].

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 87 Treffer, die 36 Studien entsprachen. Darunter waren 6 relevante Studienregistereinträge, die sich den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP zuordnen lassen [57-59, 64, 65, 69].

#### **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 Registereinträge 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 4-67: 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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05718570">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05718570</a>	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05723835">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05723835</a>	A1
3	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05230550">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05230550</a>	A5

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
4	NCT02616562	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02616562">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02616562</a>	A1
5	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05330325">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05330325</a>	A1
6	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973244">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973244</a>	A2
7	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03905850">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03905850</a>	A1
8	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03212131">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03212131</a>	A5

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
9	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01706783">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01706783</a>	A2
10	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02962440">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02962440</a>	A1
11	NCT04970654	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04970654">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04970654</a>	A1
12	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01514500">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01514500</a>	A1
13	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03186495">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03186495</a>	A5
14	NCT03811535	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811535">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811535</a>	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878446">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878446</a>	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05894876">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05894876</a>	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02580032">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02580032</a>	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: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02005198">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02005198</a>	A5
EU CTR			
19	2015-000531-32	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000531-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000531-32</a>	A1
20	2018-000231-27	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000231-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000231-27</a>	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
21	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000013-20</a>	A2
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000232-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000232-10</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005607-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005607-13</a>	A1
24	2020-002974-28	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002974-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002974-28</a>	A1
<b>WHO ICTRP</b>			
25	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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894876">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894876</a>	A1
26	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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050330">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050330</a>	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
27	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718570">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718570</a>	A5
28	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05723835">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05723835</a>	A1
29	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1001220001">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1001220001</a>	A1
30	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220263">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220263</a>	A1
31	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05330325">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05330325</a>	A1
32	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046952">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046952</a>	A5

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
33	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05230550">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05230550</a>	A5
34	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031210321">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031210321</a>	A5
35	NCT04970654	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: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970654">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970654</a>	A1
36	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027258">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027258</a>	A1
37	CTRI/2019/05/019369	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: 02.11.2022. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019369">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019369</a>	A1
38	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905850">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905850</a>	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
39	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878446">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878446</a>	A1
40	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000232-10-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000232-10-DK</a>	A1
41	NCT03811535	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: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811535">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811535</a>	A1
42	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212131">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212131</a>	A5
43	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186495">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186495</a>	A5
44	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962440">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962440</a>	A1

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
45	CTRI/2016/09/007301	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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007301">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007301</a>	A1
46	NCT02616562	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: 02.08.2023. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616562">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616562</a>	A1
47	2015-000531-32	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 (2015-000531-32). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-SE</a>	A1
48	2015-000531-32	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 (2015-000531-32). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000531-32-AT</a>	A1
49	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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580032">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580032</a>	A5

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
50	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005198">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005198</a>	A5
51	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973244">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973244</a>	A2
52	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000013-20-SI">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000013-20-SI</a>	A2
53	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706783">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706783</a>	A2
54	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01514500">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01514500</a>	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.

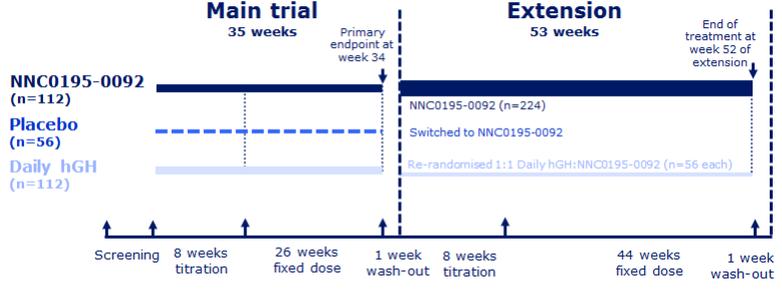
**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 1

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das primäre Ziel der Studie REAL 1 war die Bewertung der Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan im Vergleich zu Placebo nach 34-wöchiger Behandlung bei erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel (<i>adult growth hormone deficiency</i>, AGHD).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das erste sekundäre Ziel war die Bewertung der klinischen Sicherheit von 1-mal wöchentlichem Somapacitan im Vergleich zu Placebo nach der 34-wöchigen Behandlung.</li> <li>Das zweite sekundäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Somapacitan bei einer Behandlung von bis zu 86 Wochen.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Design</b></p> <p>REAL 1 ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte (doppelblinde) und aktiv kontrollierte (offene) Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan gegenüber 1-mal wöchentlich angewendetem Placebo und täglich angewendetem Norditropin<sup>®</sup> (Norditropin<sup>®</sup> FlexPro<sup>®</sup>) bei erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 (Somapacitan : Norditropin<sup>®</sup> : Placebo) den Behandlungsgruppen zugeteilt. Nach der 35-wöchigen Studiendauer (Hauptphase) erfolgte eine 53-wöchige Extensionsphase, in der die Patienten, die Placebo erhalten haben, auf Somapacitan umgestellt wurden. Patienten, die Norditropin<sup>®</sup> erhalten haben, wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup> zugeordnet.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening</li> <li>Hauptphase (35 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosistitration: 8 Wochen</li> <li>Feste Dosierung: 26 Wochen</li> <li>Wash-Out: 1 Woche</li> </ul> </li> <li>Extensionsphase (53 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosistitration: 8 Wochen</li> <li>Feste Dosierung: 44 Wochen</li> <li>Wash-Out: 1 Woche</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>The diagram illustrates the study timeline. The Main trial (35 weeks) consists of Screening, 8 weeks titration, 26 weeks fixed dose, and 1 week wash-out. The Extension (53 weeks) consists of 8 weeks titration, 44 weeks fixed dose, and 1 week wash-out. The primary endpoint is reached at week 34. The study involves three groups: NNC0195-0092 (n=112), Placebo (n=56), and Daily hGH (n=112). At week 34, the NNC0195-0092 and Placebo groups are re-randomised 1:1 to Daily hGH and NNC0195-0092 (n=56 each). The end of treatment is at week 52 of the extension.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Es gab sechs Änderungen des Studienprotokolls. Die ersten beiden Änderungen wurden vor Beginn der Studie implementiert, vier Änderungen traten nach Studienbeginn (31.10.2014) auf.</p> <p><u>Protokoll Amendment Nr. 3 (28.11.2014) – Global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusatz zu Kriterium 9: Zusätzlich weitere Alternative des ACTH-Stimulationstests (da nicht in allen Ländern gleiche Verfügbarkeit)</li> </ul> </li> <li>• Ausschlusskriterien</li> </ul> <p>Gefordert von der deutschen Ethikkommission:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinzufügen des Kriteriums 24: <i>Nur für Deutschland</i>: Personen, die aufgrund einer behördlichen Anordnung oder eines Gerichtsbeschlusses in eine Einrichtung eingewiesen wurden</li> <li>○ Hinzufügen des Kriteriums 25: <i>Nur für Deutschland</i>: Personen, die beim Sponsor/ dem Auftragsforschungsinstitut/ dem Studienzentrum oder dem Prüfarzt beschäftigt sind oder in sonstiger Weise auf diese angewiesen sind.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Verfahren zur Bewertung der lokalen Verträglichkeit umfasst eine externe Überprüfung der Bilder durch einen Dermatologen.</li> <li>• Klärung des Follow-up-Prozesses nach <i>Last patient last visit</i> (LPLV) bei zwei aufeinanderfolgenden positiven Antikörpertestungen.</li> <li>• Klarstellungen wie eine Abweichung vom Titrationsschema gehandhabt werden sollte</li> <li>• Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, die seit 3 Monaten eine stabile Ersatztherapie erhalten, soll die Möglichkeit eines erneuten Screenings gegeben werden.</li> </ul> <p><u>Protokoll Amendment Nr. 4 (06.01.2015) – Indien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die indische Gesundheitsbehörde hat folgende Laboranalysen zum Zeitpunkt des Screenings gefordert, um Teilnehmer in die Studie einzuschließen: ITT/Glucagon-Tests und bei Frauen: LH-, FSH- und Estradiol-Tests.</li> </ul> <p><u>Protokoll Amendment Nr. 5 (13.01.2015) – Japan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur einer Fußnote in Tab. 2: Zu allen Visiten wurde ein Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt.</li> </ul> <p><u>Protokoll Amendment Nr. 6 (26.05.2015) Global</u></p> <p>Folgende Änderungen wurden eingeführt, um mehr Flexibilität aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten zu gewährleisten:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ersatztherapie kann initiiert werden, wenn niedrige Schilddrüsen- oder Nebennierenfunktionen oder niedrige Testosteronlevel vorliegen.</li> <li>○ Umformulierung zur Evidenz eines intrakraniellen Tumorwachstums (zu: keine Evidenz eines intrakraniellen Tumorwachstums seit Entfernung des Tumors)</li> </ul> </li> <li>• Änderung des Titrationsschemas               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Visite 1a und 1b konnten zusammengelegt werden</li> </ul> </li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Damit ein Patient in die Studie REAL 1 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie</li> <li>2. Männer und Frauen im Alter von 23 – 79 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>3. Wachstumshormonmangel, der eines der folgenden Kriterien erfüllt:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Patienten, die mit einem Wachstumshormonmangel isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie, oder einer traumatischen Hirnverletzung, diagnostiziert wurden.</li> <li>b. Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Patienten, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener oder idiopathischer Ursachen einen Wachstumshormonmangel diagnostiziert bekommen haben</li> </ol> </li> <li>4. FÜR ALLE LÄNDER, AUSSER JAPAN: Bestätigte Diagnose der AGHD (mindestens eins der folgenden Kriterien zutreffend und Dokumentation der Testergebnisse muss vor der Randomisierung verfügbar sein (entweder aus der Akte der Patienten oder aus neuen Tests):           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Insulintoleranztest (ITT) oder Glucagon-Test: max. Wachstumshormon-Antwort &lt; 3 ng/ml</li> <li>b. <i>Growth hormone releasing hormone</i> (GHRH) + Arginin-Test gemäß Body-Mass-Index (BMI):               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. BMI &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>: max. GH &lt; 11 ng/ml</li> <li>b. BMI 25 – 30 kg/m<sup>2</sup>, max. GH &lt; 8 ng/ml</li> <li>c. BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>, max. GH &lt; 4 ng/ml</li> </ol> </li> <li>c. Drei oder mehr Hypophysenhormondefizite und IGF-1 SDS &lt; -2,0</li> </ol> </li> </ol> <p>NUR FÜR JAPAN: Bestätigte Diagnose der AGHD:</p> <p>I. Beginn im Erwachsenenalter: Betroffene, die an einer organischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheit mit multiplen Hypophysenhormonmangel leiden, müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen. Bei isolierter GHD müssen die Betroffenen mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllen.</p> <p>II. Beginn in der Kindheit: Bei Personen mit GHD in der Anamnese müssen mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein. Bei Probanden, die an einer organischen Erkrankung mit multiplen Hypophysenhormonmangel leiden, muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ITT: max. GH <math>\leq</math> 1,8 ng/ml (Assay mit rekombinantem GH Standard)</li> <li>b. Glucagon Test: max. GH <math>\leq</math> 1,8 ng/ml (Assay mit rekombinantem GH-Standard)</li> <li>c. GHRP-2 Toleranztest: max. GH <math>\leq</math> 9 ng/ml (Assay mit rekombinantem GH-Standard)</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. IGF-1 SDS <math>&lt;</math> -0,5 zum Zeitpunkt des Screenings im Vergleich zum Mittelwert der alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereiche gemäß Messungen des Zentrallabors.</li> <li>6. Keine Vorbehandlung mit hGH oder keine Behandlung mit hGH oder GH-stimulierenden Substanzen für mind. 180 Tage vor Randomisierung mit einer registrierten oder in Erprobung befindlichen hGH- oder GH-stimulierenden Substanz (wenn es in Verbindung mit Stimulationstest zur Diagnose von AGHD verwendet wurde, können diese Patienten eingeschlossen werden).</li> <li>7. Falls zutreffend, Hormonersatztherapien, für andere Hormonmängel, die nach Urteil des Prüfarztes mind. 90 Tage vor der Randomisierung angemessen und stabil sind.</li> <li>8. Adäquate Testosteron-Level (nur bei Männern): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Für Männer unter Testosteron-Ersatztherapie muss die Dosis adäquat und seit 90 Tagen vor Randomisierung unverändert sein (in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien und Praktiken nach dem Ermessen des Prüfarztes)</li> <li>b. Für Männer ohne Testosteron-Ersatztherapie: Testosteronlevel im Normbereich gemäß Messung des Zentrallabors</li> </ol> </li> <li>9. Patienten müssen Serumlevel von freiem T4 im Normbereich haben, gemäß Messung des Zentrallabors</li> <li>10. Adäquate Nebennierenfunktion (eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. bestätigt mittels ACTH-Simulationstest oder ITT innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung, ODER</li> <li>b. bestätigt durch adäquate und stabile Ersatztherapie (nach Ermessen des Prüfarztes) für mind. 90 Tage vor Randomisierung</li> </ol> </li> <li>11. Patienten ohne Diabetes mellitus oder Patienten mit Diabetes mellitus sofern alle folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus (klinisch diagnostiziert) <math>\geq</math> 6 Monate vor dem Screening</li> <li>• Stabile orale Behandlung mit Antidiabetika, definiert als unveränderte Medikation und Dosierung für <math>\geq</math> 90 Tage vor dem</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Vorgeschichte der Anwendung injizierbarer Antidiabetika</li> <li>• HbA1c &lt; 7,0 % beim Screening gemäß Zentrallabor</li> <li>• kein Diabetes, der auf Komorbiditäten beruht (nach Ermessen des Prüfarztes)</li> <li>• Fundusfotografie ≤ 90 Tage vor Randomisierung durchgeführt, die keine proliferative Retinopathie oder schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie zeigt</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandten Produkten (bekannt oder Verdacht auf).</li> <li>2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie; Teilnahme ist definiert als Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten.  NUR FÜR BRASILIEN: Teilnahme an anderen Studien innerhalb der letzten 365 Tage vor der Screening Visite (Visite 1b), außer es bestand nach Ermessen des Prüfarztes ein direkter Vorteil für den Patienten.</li> <li>3. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis).       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. NUR FÜR BRASILIEN: Für Frauen, die ausdrücklich erklären, dass sie frei von Schwangerschaftsrisiken sind, entweder weil sie auf sexuelle Aktivitäten verzichten oder sexuelle Aktivitäten kein potenzielles Risiko einer Geburt bergen, sind nicht verpflichtet Kontrazeptiva zu nehmen.</li> <li>b. NUR FÜR DEUTSCHLAND: Adäquate Kontrazeptiva sind Implantate, Injektionsmittel, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare, sexuelle Abstinenz oder ein vasktomierter Partner</li> <li>c. NUR FÜR SCHWEDEN: Adäquate Kontrazeptiva sind:           <ol style="list-style-type: none"> <li>i. oral (außer niedrig dosierte Gestagene wie Lynestrenol und Norethisteron)</li> <li>ii. injizierbare, oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva</li> <li>iii. Intrauterinpessare oder Intrauterinsysteme (z. B. Gestagen-freisetzende Spirale)</li> <li>iv. Vasktomisierte Männer (mit entsprechender Dokumentation nach der Vasktomie über das Fehlen von Spermien im Ejakulat)</li> </ol> </li> <li>d. NUR FÜR UK: Anforderungen an die Kontrazeption entsprechend der aktuellen MHRA Leitlinie.</li> <li>e. NUR FÜR JAPAN: Adäquate Verhütungsmethoden sind Abstinenz, Diaphragma, Kondome [durch den Partner], Intrauterinpessar, Verhütungsschwamm, Spermizid oder orale Kontrazeptiva</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Männer im reproduktionsfähigen Alter, die oder deren Partner keine adäquate Verhütungsmethode verwenden (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis)</li> <li>5. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>6. Jedwede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes mit der Protokoll-Compliance oder der Sicherheit des Patienten interferiert</li> <li>7. Angestrebte Änderung des Lebensstils (Essens-, Bewegungs- oder Schlafgewohnheiten) während der Studie; Ausschluss aufgrund dieses Kriteriums nach Ermessen des Prüfarztes</li> <li>8. Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie, außer: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Reseziertes in-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses</li> <li>b. Vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut</li> <li>c. Patienten mit GHD, der auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Akte des Patienten dokumentiert ist.</li> </ol> </li> <li>9. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte eines Hypophysenadenoms oder eines anderen gutartigen intrakraniellen Tumors <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Operative Entfernung innerhalb der letzten 365 Tage vor Randomisierung</li> <li>b. Stabile und klinisch nicht sezernierende Adenome (stabil bezieht sich auf Adenome, die das Kriterium für eine Operation nicht erfüllen und nachweislich seit mindestens 3 Jahren nicht mehr wachsen).  Für 9a und 9b gilt: Fehlendes Wachstum muss mittels zweier MRT- oder CT-Scans dokumentiert werden. Der aktuellste MRT- oder CT-Scan muss <math>\leq 9</math> Monate (<math>\leq 270</math> Tage) vor Randomisierung erfolgt sein.</li> </ol> </li> <li>10. Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als Alaninaminotransferase (ALT) <math>&gt; 3</math>-mal ULN (<i>upper limit of normal</i>) gemäß Messungen des Zentrallabors.</li> <li>11. Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin <math>&gt; 1,5</math>-mal ULN gemäß Messungen des Zentrallabors</li> <li>12. Vorgeschichte positiver Befunde von Tests auf eine Hepatitis B und/oder Hepatitis C <ol style="list-style-type: none"> <li>a. NUR FÜR JAPAN: Vorgeschichte positiver Befunde von Tests auf eine Hepatitis B und/oder Hepatitis C und/oder Verdacht auf Hepatitis</li> </ol> </li> <li>13. Vorgeschichte positiver Befunde von Tests auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Antikörper</li> <li>14. Akute schwere Erkrankung, die mit einem Körpergewichtsverlust in den 180 Tagen vor Randomisierung assoziiert ist (definiert als ein Verlust von über 5,0 % des Körpergewichts).</li> <li>15. Aktives Cushing-Syndrom innerhalb der letzten 24 Monate vor</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung</p> <p>16. NUR FÜR JAPAN: Diabetes mellitus</p> <p>17. Herzinsuffizienz, NYHA Klasse &gt; 2</p> <p>18. Einsatz von gewichtsreduzierenden Arzneimitteln innerhalb der letzten 365 Tage, die das Gewicht maßgeblich beeinflussen; Ausschluss aufgrund dieses Kriteriums nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>19. Vorgeschichte einer Akromegalie</p> <p>20. Einsatz systemischer Kortikosteroide außer den in Ersatzdosen innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung</p> <p>21. Geistige Unzurechnungsfähigkeit oder Sprachbarriere, die ein adäquates Verständnis oder eine adäquate Kooperation ausschließen und Personen, die nicht an der Studie teilnehmen möchten oder nach Meinung des Allgemeinmediziners oder des Prüfarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten.</p> <p>22. Unmöglichkeit einer DXA-Ganzkörpermessung aufgrund eines Körpergewichts oder einer Körpergröße, die die Grenze des DXA-Scanners überschreitet.</p> <p>23. Weibliche Teilnehmer, die eine Änderung der Östrogen-Therapie während der Studie planen</p> <p>24. NUR FÜR DEUTSCHLAND: Personen, die aufgrund einer behördlichen Anordnung oder eines Gerichtsbeschlusses in eine Einrichtung eingewiesen wurden</p> <p>25. NUR FÜR DEUTSCHLAND: Personen, die beim Sponsor/ dem Auftragsforschungsinstitut/ dem Studienzentrum oder dem Prüfarzt beschäftigt sind oder in sonstiger Weise auf diese angewiesen sind.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie REAL 1 wurde in 92 Zentren in 16 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Australien</li> <li>• Deutschland</li> <li>• Indien</li> <li>• Japan</li> <li>• Lettland</li> <li>• Litauen</li> <li>• Malaysia</li> <li>• Polen</li> <li>• Rumänien</li> <li>• Russland</li> <li>• Schweden</li> <li>• Südafrika</li> <li>• Türkei</li> <li>• Ukraine</li> <li>• UK</li> <li>• USA</li> </ul>
<b>5</b>	Interventionen	Die Studie REAL 1 umfasste in der Hauptphase 3 Behandlungsarme:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation										
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan (wöchentlich)</li> <li>• Placebo (wöchentlich)</li> <li>• Norditropin® (täglich)</li> </ul> <p>Die Extensionsphase umfasste 2 Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo/Somapacitan</li> <li>• Somapacitan/Somapacitan</li> <li>• Norditropin®/Norditropin®</li> <li>• Norditropin®/Somapacitan</li> </ul> <p><b>Applikation der Studienmedikation:</b></p> <p>Die Applikation der Studienmedikation erfolgte in allen Behandlungsarmen subkutan abwechselnd in den Oberschenkel und/oder das Abdomen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan/Placebo: 1-mal wöchentlich sollten sich die Patienten die Studienmedikation nicht später als 10 Uhr morgens injizieren. An Tagen, an denen eine Visite geplant war, konnte die Injektion bis 12 Uhr erfolgen, da die Injektion nicht vor der Visite erfolgen sollte.</li> <li>• Norditropin®: Die Patienten sollten sich die Studienmedikation 1-mal täglich am Abend injizieren. Eine Injektion am Morgen (nicht später als 12 Uhr und mind. 12 Stunden nach Injektion am Abend zuvor) sollte nur erfolgen, wenn ein beobachtetes Verabreichen des Prüfpräparats geplant war. Injektionen am Abend vor einer geplanten Blutentnahme für anti-hGH-Antikörper mussten mind. 12 Stunden vor Blutentnahme erfolgen.</li> </ul> <p><b>Dosistitration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während der ersten acht Wochen wurde die Dosis ab Woche 2 alle zwei Wochen angepasst. Die letzte Anpassung erfolgte in Woche 8.</li> <li>• Die Dosistitration erfolgte anhand eines verblindeten <i>Insulin-like growth factor-1 standard deviation score</i> (IGF-1 SDS), welcher vom Zentrallabor an das <i>interactive voice/web response system</i> (IV/WRS) weitergeleitet wurde, wodurch die nächste Dosis kalkuliert wurde.</li> </ul> <p><b>Somapacitan und Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die wöchentliche Minimaldosis im Behandlungsarm Somapacitan betrug 0,1 mg, die wöchentliche Maximaldosis 8 mg Somapacitan.</li> <li>• Bei einer benötigten Dosis über 4 mg Somapacitan sollte die Dosis auf zwei Injektionen gleichen Volumens aufgeteilt werden</li> <li>• Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="563 1592 1348 1798" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Gruppe</th> <th>Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren</td> <td>1,5 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td>2,0 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Patienten über 60 Jahre</td> <td>1,0 mg/Woche</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titrations-Algorithmus:</li> </ul> <p>Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema auf Basis des IGF-1 SDS-Spiegels angewendet:</p> <table border="1" data-bbox="563 1917 1348 1991" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;"></td> <td>Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis</td> </tr> </table>	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche	Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche		Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis
Gruppe	Anfangsdosis											
Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche											
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche											
Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche											
	Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis											

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																														
		<table border="1" data-bbox="563 275 1348 633"> <thead> <tr> <th data-bbox="563 275 834 409">IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th data-bbox="842 275 1082 409">Veränderung IGF-1 SDS zum Screening &gt; 1</th> <th data-bbox="1090 275 1348 409">Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="563 421 834 454">&gt; 3</td> <td data-bbox="842 421 1082 454">- 1 mg</td> <td data-bbox="1090 421 1348 454"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 465 834 499">&gt; 1,75 - ≤ 3</td> <td data-bbox="842 465 1082 499">- 0,5mg</td> <td data-bbox="1090 465 1348 499"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 510 834 544">&gt; -0,5 - ≤ 1,75</td> <td data-bbox="842 510 1082 544">-</td> <td data-bbox="1090 510 1348 544">+ 0,5 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 555 834 589">&gt; -2 - ≤ -0,5</td> <td data-bbox="842 555 1082 589">+ 0,5 mg</td> <td data-bbox="1090 555 1348 589">+ 0,5 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 600 834 633">≤ -2</td> <td data-bbox="842 600 1082 633">+ 1 mg</td> <td data-bbox="1090 600 1348 633">+ 1,5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="563 678 710 712"><b>Norditropin®</b></p> <ul data-bbox="563 723 1393 835" style="list-style-type: none"> <li>Die tägliche Minimaldosis im Behandlungsarm Norditropin® betrug 0,05 mg, die tägliche Maximaldosis 1,1 mg (NUR FÜR JAPAN: 1,0 mg).</li> <li>Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="563 835 1348 1037"> <thead> <tr> <th data-bbox="563 835 1082 869">Gruppe</th> <th data-bbox="1090 835 1348 869">Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="563 880 1082 913">Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren</td> <td data-bbox="1090 880 1348 913">0,2 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 925 1082 992">Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td data-bbox="1090 925 1348 992">0,3 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 1003 1082 1037">Patienten über 60 Jahre</td> <td data-bbox="1090 1003 1348 1037">0,1 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="563 1048 869 1081" style="list-style-type: none"> <li>Titrationen-Algorithmus:</li> </ul> <p data-bbox="563 1093 1393 1149">Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema auf Basis des IGF-1 SDS angewendet:</p> <table border="1" data-bbox="563 1160 1348 1552"> <thead> <tr> <th data-bbox="563 1160 798 1328" rowspan="2">IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th colspan="2" data-bbox="805 1160 1348 1193">Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis</th> </tr> <tr> <th data-bbox="805 1205 1045 1328">Veränderung IGF-1 SDS zum Screening &gt; 1</th> <th data-bbox="1053 1205 1348 1328">Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="563 1339 798 1373">&gt; 3</td> <td data-bbox="805 1339 1045 1373">- 0,1 mg/Tag</td> <td data-bbox="1053 1339 1348 1373"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 1384 798 1417">&gt; 1,75 - ≤ 3</td> <td data-bbox="805 1384 1045 1417">- 0,05mg/Tag</td> <td data-bbox="1053 1384 1348 1417"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 1429 798 1462">&gt; -0,5 - ≤ 1,75</td> <td data-bbox="805 1429 1045 1462">-</td> <td data-bbox="1053 1429 1348 1462">+ 0,05 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 1473 798 1507">&gt; -2 - ≤ -0,5</td> <td data-bbox="805 1473 1045 1507">+ 0,05 mg/Tag</td> <td data-bbox="1053 1473 1348 1507">+ 0,05 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 1518 798 1552">≤ -2</td> <td data-bbox="805 1518 1045 1552">+ 0,1 mg/Tag</td> <td data-bbox="1053 1518 1348 1552">+ 0,2 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table>	IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening > 1	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1	> 3	- 1 mg		> 1,75 - ≤ 3	- 0,5mg		> -0,5 - ≤ 1,75	-	+ 0,5 mg	> -2 - ≤ -0,5	+ 0,5 mg	+ 0,5 mg	≤ -2	+ 1 mg	+ 1,5 mg	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag	Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag	IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis		Veränderung IGF-1 SDS zum Screening > 1	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1	> 3	- 0,1 mg/Tag		> 1,75 - ≤ 3	- 0,05mg/Tag		> -0,5 - ≤ 1,75	-	+ 0,05 mg/Tag	> -2 - ≤ -0,5	+ 0,05 mg/Tag	+ 0,05 mg/Tag	≤ -2	+ 0,1 mg/Tag	+ 0,2 mg/Tag
IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening > 1	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1																																														
> 3	- 1 mg																																															
> 1,75 - ≤ 3	- 0,5mg																																															
> -0,5 - ≤ 1,75	-	+ 0,5 mg																																														
> -2 - ≤ -0,5	+ 0,5 mg	+ 0,5 mg																																														
≤ -2	+ 1 mg	+ 1,5 mg																																														
Gruppe	Anfangsdosis																																															
Patienten im Alter von 23 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag																																															
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag																																															
Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag																																															
IGF-1 SDS Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis																																															
	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening > 1	Veränderung IGF-1 SDS zum Screening ≤ 1																																														
> 3	- 0,1 mg/Tag																																															
> 1,75 - ≤ 3	- 0,05mg/Tag																																															
> -0,5 - ≤ 1,75	-	+ 0,05 mg/Tag																																														
> -2 - ≤ -0,5	+ 0,05 mg/Tag	+ 0,05 mg/Tag																																														
≤ -2	+ 0,1 mg/Tag	+ 0,2 mg/Tag																																														
<b>6</b>	Zielkriterien																																															
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p data-bbox="563 1608 798 1641"><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul data-bbox="563 1653 1268 1686" style="list-style-type: none"> <li>Veränderung im Stammfettanteil von Baseline bis Woche 34</li> </ul> <p data-bbox="563 1697 1005 1731"><b>Sekundäre unterstützende Endpunkte</b></p> <ul data-bbox="563 1742 1109 1977" style="list-style-type: none"> <li>Veränderungen von Baseline bis Woche 34 in:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stammfettmasse</li> <li>○ Stammfettfreie Körpermasse</li> <li>○ Körperfettmasse</li> <li>○ Viszerales Fettgewebe</li> <li>○ Androide Fettmasse</li> </ul> </li> </ul>																																														

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebung—instrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gynoider Fettmasse</li> <li>○ Appendikuläre Skelettmuskelmasse</li> <li>○ Fettfreie Körpermasse</li> <li>○ IGF-1 SDS</li> <li>○ IGFBP-3 SDS</li> <li>○ Scores der folgenden <i>Patient Reported Outcome</i> (PRO)-Fragebögen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRIM-AGHD (Gesamtwert und Einzeldomänen-Scores)</li> <li>▪ SF-36v2 (Gesamtwert und Einzeldomänen-Scores)</li> </ul> </li> <li>○ Lipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride)</li> <li>○ Kardiovaskuläre Parameter (hsCRP und IL-6)</li> <li>○ Körpergewicht</li> <li>○ Hüftumfang</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Veränderung aller genannten Endpunkte von Baseline bis Woche 87, zusätzlich Knochenmineralgehalt und Knochenmineraldichte.</li> <li>● Prozentsatz vorschriftsmäßig eingenommener Dosen (Einhaltung der Behandlung wird anhand von Zeitstempeln in den elektronischen Penkappen und Tagebuchdaten geprüft)</li> <li>● PRO-Fragebogen TSQM (Domain Scores) wird in Woche 34 und Woche 87 erhoben</li> </ul> <p><b>Sekundäre unterstützende Sicherheits-Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Inzidenz unerwünschter Ereignisse inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle</li> <li>● Auftreten von Anti-Somapacitan Antikörpern</li> <li>● Häufigkeit von technischen Beschwerden</li> <li>● Veränderungen von Baseline in der körperlichen Untersuchung, EKG-Befunden und Vitalparametern</li> <li>● Veränderungen von Baseline in klinischen Laborwerten inkl. Hämatologie, Biochemie, Nüchternblutglukose, Steady-State-Betazellenfunktion, Insulinresistenz und HbA1c-Werte</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Screening (V1b): -3 bis -2 Tage</li> <li>● Randomisierung (V2): Woche 0</li> <li>● Titrationsphase (V2-V10): Woche 0 – Woche 8</li> <li>● Fixe Dosierung (V11-V14): Woche 9 – Woche 33 + 4 Tage</li> <li>● Follow-up (V15): Woche 35</li> <li>● Titrationsphase der Extensionsphase (V16-V23): Woche 36 – Woche 43</li> <li>● Fixe Dosierungsphase der Extensionsphase (V24-V28): Woche 44 – Woche 86 + 4 Tage</li> <li>● Follow-up (V29): Woche 88</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Power basierte auf der Annahme eines wahren mittleren Unterschieds von 2,5 % zwischen Somapacitan und Placebo, einer Standardabweichung von 4,5 % für den primären Endpunkt, einem 2-seitigen t-Test mit zwei Stichproben und Signifikanzlevel von 5 % und einer 2:1 Randomisierung von Somapacitan: Placebo. Bei 104 Patienten im Somapacitan-Arm und 52 Patienten im Placebo-Arm, die die Hauptphase abschließen, sollte eine 90 % statistische Power erreicht werden, um einen Unterschied zwischen Somapacitan und Placebo zu detektieren. Die Annahmen eines wahren mittleren Unterschieds von 2,5 % zwischen aktiver Behandlung und Placebo und eines SD von 4,5 % sind etwas konservativ gegenüber dem, was in ähnlichen Studien beobachtet wurde. In einem sekundären Vergleich des primären Endpunkts kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,87 erwartet werden, dass die Hälfte der Breite des für den Unterschied zwischen Somapacitan und Norditropin® konstruierten 95 %-Konfidenzintervalls höchstens 1,3 % beträgt, wenn weitere 104 Patienten in die mit Norditropin® behandelte Gruppe aufgenommen werden, was zu einer Gesamtzahl von 260 Patienten führt, die in die Studie aufgenommen werden. Wenn man davon ausgeht, dass höchstens 7 % der Patienten aus der Studie ausscheiden, sollten 280 Patienten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Simulationen mit der Annahme einer Drop-out-Rate von 7 % und der Annahme, dass 50 % der Patienten, die die Hauptphase nicht abschließen, mit DXA-Daten nach der Randomisierung zur primären Analyse beitragen, ergaben eine Power von 89 % für den Nachweis eines Unterschieds zwischen Somapacitan und Placebo bei 112 Patienten im Somapacitan und 56 Patienten im Placebo-Arm. Wenn die Annahmen auf eine Abbrecherquote von 15 % geändert werden und alle Patienten, die die Hauptphase nicht abschließen, keine DXA-Daten nach der Randomisierung haben, dann ergeben die Simulationen eine Power von 78 % für den Nachweis eines Unterschieds zwischen Somapacitan und Placebo.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Geplant war eine verblindete Zwischenanalyse zur Untersuchung der Sicherheitsendpunkte, wenn 50 Patienten im Somapacitan-Behandlungsarm die Hauptphase abgeschlossen haben, eine Zwischenanalyse der Daten der Hauptphase sowie eine finale Analyse nach Abschluss der Extensionsphase der Studie.</p> <p><b>Studienabbruchkriterien</b></p> <p>1. Der Patient kann jederzeit nach Belieben von der Studienteilnahme zurücktreten.</p> <p>Der Patient muss zurücktreten, wenn Folgendes zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. wenn er unter Verstoß gegen die Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurde</li> <li>3. bei Einnahme von Medikamenten zur Gewichtsreduktion, von denen bekannt ist, dass sie das Körpergewicht erheblich beeinflussen. Der Ausschluss aufgrund dieses Kriteriums liegt im</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ermessen des Prüfarztes.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein studienspezifisches, webbasiertes Randomisierungssystem ( <i>Interactive Voice/Web Response System, IV/WRS</i> )
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte anhand von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Japan vs. alle anderen Länder),</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich) und</li> <li>• Diabetes-Status (diagnostiziert vs. nicht diagnostiziert).</li> </ul>
<b>9</b>	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 eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 mittels <i>Interactive Voice/Web Response System (IV/WRS)</i> in die drei Studienarme randomisiert. Teilnehmer, die die Hauptphase abgeschlossen hatten, wurden in eine aktiv-kontrollierte offene Extensionsphase überführt. Patienten im Placeboarm wurden auf Somapacitan umgestellt. Patienten aus dem Norditropin®-Behandlungsarm wurden 1:1 in die Behandlungsarme Somapacitan und Norditropin® randomisiert.
<b>10</b>	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?	Ein studienspezifisches, webbasiertes Randomisierungssystem (IV/WRS) wurde für das Screening, die Randomisierung, Stratifizierung, Medikamentenversorgung und Verantwortlichkeit für die Medikamente, Dosisanpassungen, Abbruch der Behandlung, Abschluss der Behandlung, Codebruch und Datenänderungen angewendet. Das IV/WRS konnte jederzeit per Internet oder Telefon durch autorisiertes Personal abgerufen werden.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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,	a) Patienten in den Behandlungsarmen Somapacitan und Placebo waren in der Hauptphase verblindet. Der Behandlungsarm Norditropin® war nicht verblindet. Die Extensionsphase war für alle Behandlungsarme offen. b) Patienten führten die Behandlung selbstständig durch. Patienten in den Behandlungsarmen Somapacitan und Placebo waren in der Hauptphase verblindet. Der Behandlungsarm Norditropin® war nicht verblindet. Die Extensionsphase war für alle Behandlungsarme offen. c) Die Prüfarzte der Studienzentren waren im gesamten Verlauf der Studie verblindet. Das Zentrallabor, das die Messungen für IGF-1 und IGFBP-3 durchführte, erhielt einen Bericht des IV/IWRS über die Zuordnung der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Für die Hauptphase waren der Somapacitan-Fertipgen und Placebo optisch identisch.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysesets</b></p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i></p> <p>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 randomisiert“ analysiert.</p> <p><i>Safety Analysis Set (SAS)</i></p> <p>Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten im SAS fließen „wie behandelt“ in die Evaluation ein.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Um die Wirksamkeit von 1-mal wöchentlichem Somapacitan nach 34 Wochen Behandlung in erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel zu zeigen, wurde die primäre Analyse des primären Endpunkts „Veränderung im Stammfettanteil“ durchgeführt:</p> <p><u>Imputation fehlender Werte:</u></p> <p>Der Stammfettanteil in Abhängigkeit von der Zeit zur Baseline sollte voraussichtlich monoton sein, wenn Patienten die randomisierte Studienmedikation beibehalten. Auf Grundlage dieser Annahme wurde die primäre Analyse des primären Endpunkts mit Hilfe einer multiplen Imputation durchgeführt, bei der die Spanne nach der letzten Beobachtung eines ausgeschiedenen Patienten durch Daten aus dem Placebo-Arm imputiert wird.</p> <p>Die Änderung des Stammfettanteils von Baseline bis Woche 34 wurde mit einem ANCOVA-Modell nur für den Placebo-Arm berechnet, welches das Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter), Geschlecht, Region, Diabetes-Status und Interaktion aus Geschlecht/Region/Diabetes-Status als Faktoren und den korrespondierenden Baseline-Wert des Stammfettanteils (%) als Kovariate beinhaltete. Die geschätzten Parameter und ihre Varianzen aus diesem Modell wurden verwendet um fehlende Werte nach Woche 34 für Patienten aller Behandlungsgruppen auf der Grundlage des Geschlechts, der Region, des Diabetes-Status, Auftreten des Wachstumshormonmangels und Baseline-Stammfettanteils zu ersetzen.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung des Stammfettanteils von Baseline bis Woche 34 wurde mit einem ANCOVA-Modell berechnet, welches Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter),</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Geschlecht, Region, Diabetes-Status und Interaktion aus Geschlecht/Region/Diabetes-Status als Faktoren und den korrespondierenden Baseline-Wert des Stammfettanteils (%) als Kovariate beinhaltete. Anhand dieses Modells wurde der Behandlungsunterschied zu Woche 34 zwischen Somapacitan und Placebo geschätzt und das korrespondierende 95 %-Konfidenzintervall und p-Werte kalkuliert. Als zweiter Vergleich wurde der Behandlungseffekt zwischen Somapacitan und Norditropin<sup>®</sup> berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine sekundäre Analyse des primären Endpunkts wurde auf Basis der „missing at random“ (MAR)-Annahme durchgeführt, bei der nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen Daten zu Woche 34 vorlagen.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DXA-Körperzusammensetzung, Hüftumfang und Lipidprofil: Veränderungen von Baseline bis Woche 34 wurden mit einem ANCOVA-Modell analysiert, das auf den gleichen multiplen Imputationstechniken beruhte wie die primäre Analyse.</li> <li>• IGF-1 SDS und IGFBP-3 SDS: Veränderungen von Baseline bis Woche 34 wurden mit einem <i>mixed model for repeated measurements</i> (MMRM) mit Behandlung, Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter), Geschlecht, Region, Diabetes-Status und Interaktion aus Geschlecht/Region/Diabetes-Status als Faktoren und Baseline-Werten als Kovariate analysiert.</li> <li>• PRO-Fragebögen: Veränderungen in PRO-Scores von Baseline bis Woche 34 wurden mittels MMRM analysiert.</li> <li>• Kardiovaskuläre Parameter: Veränderungen von Baseline bis Woche 34 wurden mittels MMRM analysiert.</li> </ul> <p><b>Analysen der Extensionsphase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen von Baseline bis Woche 87 in allen oben genannten Variablen (außer TSQM-9) und Knochenmineraldichte und Knochenmineralgehalt sowie TSQM-9 Score in Woche 87 wurden anhand von deskriptiven Statistiken analysiert.</li> <li>• Somapacitan und hGH-Serumkonzentrationen wurden mit deskriptiven Statistiken analysiert.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es war für den primären Endpunkt „Änderung des Stammfettanteils“ eine Sensitivitätsanalyse präspezifiziert, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse gegenüber fehlenden Werten zu beurteilen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für	a) Es wurden insgesamt 457 Patienten gescreent (Patienten, die mehrfach gescreent wurden, werden nur einmal gezählt), darunter waren 156 Screening-

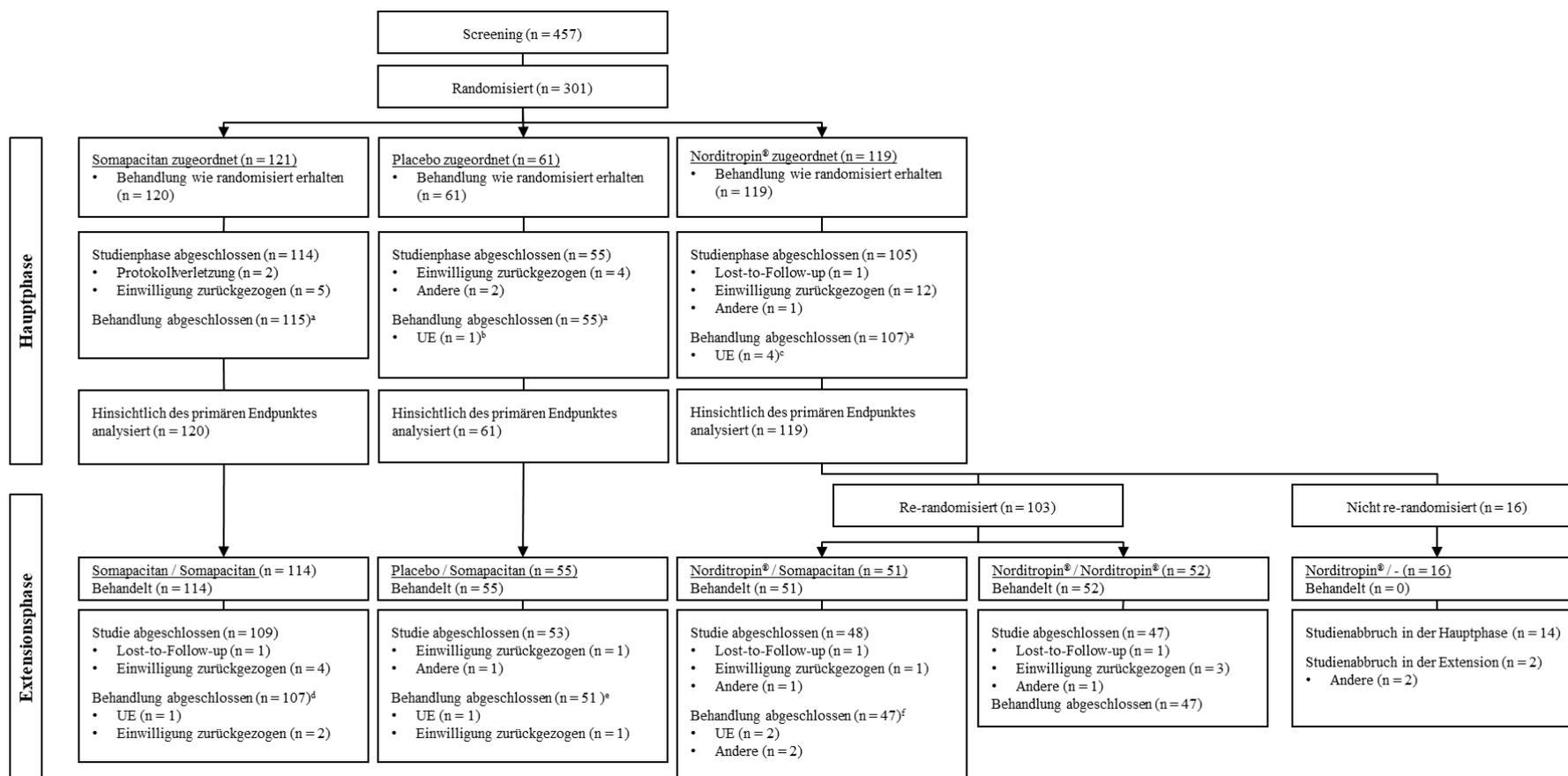
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Versager. Die verbleibenden 301 Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 121</li> <li>• Norditropin®: 119</li> <li>• Placebo: 61</li> </ul> <p>Patienten, die in der Hauptphase nicht ausgeschlossen wurden, nahmen an der Extensionsphase teil. In der Extensionsphase wurden Patienten im Placeboarm auf Somapacitan umgestellt. Patienten im Norditropin®-Behandlungsarm wurden 1:1 auf die Behandlung mit Somapacitan und Norditropin® randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo/Somapacitan: 61</li> <li>• Somapacitan/Somapacitan: 121</li> <li>• Norditropin®/Norditropin®: 52</li> <li>• Norditropin®/Somapacitan: 51</li> <li>• Norditropin®/-: 16</li> </ul> <p>b) Es erhielten insgesamt 300 Patienten die Studienmedikation in der Hauptphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 120</li> <li>• Norditropin®: 119</li> <li>• Placebo: 61</li> </ul> <p>Es erhielten insgesamt 272 Patienten die Studienmedikation in der Extensionsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo/Somapacitan: 55</li> <li>• Somapacitan/Somapacitan: 114</li> <li>• Norditropin®/Norditropin®: 52</li> <li>• Norditropin®/Somapacitan: 51</li> <li>• Norditropin®/-: 0</li> </ul> <p>c) In der Analyse des primären Endpunktes wurde das FAS mit 300 Patienten berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 120</li> <li>• Norditropin®: 119</li> <li>• Placebo: 61</li> </ul>
<b>13b</b>	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>301 Patienten wurden randomisiert. Ein Patient wurde auf die Behandlung mit Somapacitan randomisiert, brach jedoch die Studienteilnahme noch vor der ersten Behandlung aufgrund einer bevorstehenden Knie-OP ab. Dieser Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen. Die übrigen 300 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation in der Hauptphase und 272 Patienten in der Extensionsphase.</p> <p>Patienten konnten die Behandlung in der Hauptphase abschließen und die Studie am Ende der Hauptphase abrechnen, wenn sie nicht an der Extensionsphase teilnehmen wollten. Dies galt nicht als vorzeitiger Therapieabbruch.</p> <p><u>Hauptphase</u></p> <p>Insgesamt 28 Patienten brachen die Studienteilnahme während bzw. nach</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ende der Hauptphase der Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 7 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 5 Patienten; Protokollverletzung: 2 Patienten);</li> <li>• Placebo: 6 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 4 Patienten; andere Gründe: 2 Patienten);</li> </ul> <p>Einer der Studienabbrecher (Kategorie: andere Gründe), hat die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von UE zuvor abgesetzt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norditropin<sup>®</sup>: 15 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 12 Patienten; Lost-To-Follow-up: 1 Patient; andere Gründe: 2 Patienten);</li> </ul> <p>Bei einem Patienten der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund einer Diabetes-Diagnose vorzeitig beendet und der Patient nach Abschluss der Hauptphase aus der Studie genommen. Der Patient wurde in der Hauptphase als Therapieabbrecher (Kategorie: UE) und Studienabbrecher (Kategorie: Andere Gründe) in der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe gewertet. In der Extensionsphase erhielt dieser Patient keine Studienmedikation und war der Norditropin<sup>®</sup>/(-)-Gruppe zugeordnet. Da der gleiche Patient während der Extensionsphase der Studie verstarb, wurde er auch als Studienabbrecher in der Extensionsphase (Kategorie: Andere Gründe) gewertet.</p> <p>Drei weitere Patienten der Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe haben die Behandlung mit der Studienmedikation in der Hauptphase aufgrund von UE vorzeitig abgesetzt.</p> <p><u>Extensionsphase</u></p> <p>Insgesamt 17 Patienten brachen die Studienteilnahme während der Extensionsphase der Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan/Somapacitan-Gruppe: 5 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 4 Patienten; Lost-To-Follow-up: 1 Patient); Zwei Studienabbrecher sowie ein Patient, der die Studie abgeschlossen hatte, haben die Behandlung mit Somapacitan in der Extensionsphase vorzeitig abgesetzt (Einwilligung zurückgezogen: 2 Patienten; UE: 1 Patient);</li> <li>• Placebo/Somapacitan-Gruppe: 2 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 1 Patient; andere Gründe: 1 Patient); Zwei weitere Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 1 Patient; UE: 1 Patient) haben die Behandlung mit Somapacitan in der Extensionsphase vorzeitig abgesetzt, die Studie jedoch abgeschlossen;</li> <li>• Norditropin<sup>®</sup>/Norditropin<sup>®</sup>-Gruppe: 5 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 3 Patienten; Lost-To-Follow-up: 1 Patient; andere Gründe: 1 Patient)</li> <li>• Norditropin<sup>®</sup>/Somapacitan-Gruppe: 3 Patienten (Einwilligung zurückgezogen: 1 Patient; Lost-To-Follow-up: 1 Patient; andere Gründe: 1 Patient); Drei Studienabbrecher sowie ein Patient, der die Studie abgeschlossen hatte, haben die Behandlung mit Somapacitan in der Extensionsphase vorzeitig abgesetzt (UE: 2 Patienten; andere Gründe: 2 Patienten);</li> <li>• Norditropin<sup>®</sup>/(-)-Gruppe: 2 Patienten (andere Gründe: 2 Patienten)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite des ersten Patienten: 31.10.2014</li> <li>• Letzte Visite des letzten Patienten (Hauptphase): 01.05.2017</li> <li>• Globales Studienende: 07.05.2018</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie endete wie geplant.
<b>A: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

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



**Hinweise:**

Alle Patienten, die nicht an der Extensionsphase teilnahmen, wurden als Studienabbrecher in der Hauptphase aufgeführt. Patienten, die nicht an der Extensionsphase teilnahmen, konnten die Behandlung (Hauptphase) dennoch erfolgreich abschließen und die Studienteilnahme abbrechen. Patienten, die vor dem Abschluss der Hauptphase abbrechen, konnten die Behandlung aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht abschließen.

a: Einige Patienten konnten die Behandlung aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht abschließen. Die Abbruchgründe werden unter Studienabbruch aufgeführt.

b: 1 Patient hat die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen und wurde auf Entscheidung des Prüfarztes von weiterer Studienteilnahme ausgeschlossen: Dieser Patient wird sowohl unter Behandlungs- als auch Studienabbruch aufgeführt

c: 1 Patient hat die Behandlung abgebrochen, ist jedoch in der Studie verblieben und hat die Hauptphase erfolgreich abgeschlossen. Drei andere Patienten haben nach einem Behandlungsabbruch die weitere Studienteilnahme abgebrochen.

d: 2 Patienten haben die Behandlung abgebrochen, sind jedoch in der Studie verblieben und haben die Studie erfolgreich abgeschlossen. Ein anderer Patient hat die Studienteilnahme nach einem Behandlungsabbruch abgebrochen. Vier weitere Patienten konnten ihre Behandlung aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs nicht abschließen (Die Abbruchgründe werden unter Studienabbruch aufgeführt).

e: 2 Patienten haben die Behandlung abgebrochen, sind jedoch in der Studie verblieben und haben die Studie erfolgreich abgeschlossen.

f: 1 Patient hat die Behandlung abgebrochen, ist jedoch in der Studie verblieben und hat die Studie erfolgreich abgeschlossen. Drei andere Patienten haben nach einem Behandlungsabbruch die weitere Studienteilnahme abgebrochen.

g: Patienten konnten ihre Behandlung aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs nicht abschließen (Die Abbruchgründe werden unter Studienabbruch aufgeführt).

Abbildung 4-10: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 1

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL 2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Das primäre Ziel der Studie REAL 2 war die Bewertung der Sicherheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan nach 26-wöchiger Behandlung in erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel (<i>adult growth hormone deficiency</i>, AGHD) und Vortherapie mit täglich angewendetem humanem Wachstumshormon (<i>human growth hormone</i>, hGH).</p> <p><b>Sekundäres Ziel</b></p> <p>Das sekundäre Ziel der Studie war die Bewertung der Behandlungszufriedenheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan in erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel und Vortherapie mit einmal täglich angewendetem hGH.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Design</b></p> <p>REAL 2 ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Sicherheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan (auch bezeichnet als NNC0195-0092) gegenüber täglich angewendetem Norditropin® (Norditropin® FlexPro®) in erwachsenen Patienten mit AGHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (Somapacitan : Norditropin®) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening</li> <li>• Dosistitration: 8 Wochen</li> <li>• Feste Dosierung: 18 Wochen</li> <li>• Wash-Out: 1 Woche</li> </ul> <p>Timeline details:  - Week -3: Screening  - Week 0: Randomisation  - Week 0-8: 8 weeks dose titration  - Week 8-26: 18 weeks fixed dose  - Week 26-27: 1 week washout</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B.	<p>Es gab sechs Änderungen des Studienprotokolls, wobei nur eine Änderung nach Studienbeginn vorgenommen wurde (23.03.2015).</p> <p><u>Protokoll Amendment Nr. 6 (23.03.2015) – Global</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale Verträglichkeitstests: Eine externe Bewertung durch einen Dermatologen wurde aufgenommen, um sicherzustellen, dass die klinische Validität der Fotos die Beschreibung der UE unterstützt</li> <li>• Antikörperanalyse: Klärung des Follow-up-Prozesses nach <i>Last patient last visit</i> (LPLV) für Patienten mit zwei aufeinanderfolgenden positiven Antikörpertestungen</li> <li>• Zusatz auf Wunsch der französischen Gesundheitsbehörde: Jede unmittelbare nachteilige Auswirkung auf die Nierenfunktion (eGFR Kreatinin <math>\leq 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) muss als kritischer Warnhinweis gemeldet werden</li> <li>• HOMA-Kalkulation</li> <li>• Prozess der Tryptase-Probenentnahme im Falle einer schweren Hypersensibilität.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Damit ein Patient in die Studie REAL 2 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie</li> <li>2. Männer und Frauen im Alter von 18 – 79 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>3. Wachstumshormonmangel, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Patienten, die mit einem Wachstumshormonmangel isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie, oder einer traumatischen Hirnverletzung, diagnostiziert wurden</li> <li>b. Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Patienten, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener Ursachen oder einen idiopathischen Wachstumshormonmangel diagnostiziert bekommen haben</li> </ol> </li> <li>4. Diagnose des AGHD <math>\geq 180</math> Tage vor dem Screening</li> <li>5. Behandlung mit hGH für mind. 180 Tage zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>6. Falls zutreffend, Hormonersatztherapien für andere Hormonmängel, die in der Beurteilung des Prüfarztes mind. 90 Tage vor der Randomisierung angemessen und stabil sind</li> <li>7. Patienten ohne Diabetes mellitus oder Patienten mit Diabetes mellitus-Diagnose (nicht für Japan), sofern alle folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus (klinisch diagnostiziert) <math>\geq 6</math> Monate vor dem Screening</li> <li>• Stabile orale Behandlung mit Antidiabetika, definiert als unveränderte Medikation und Dosierung für <math>\geq 90</math> Tage vor dem Screening</li> <li>• keine Vorgeschichte einer Anwendung injizierbarer Antidiabetika</li> <li>• HbA1c <math>&lt; 7,0</math> % beim Screening gemäß Zentrallabor</li> <li>• kein Diabetes, der auf Komorbiditäten beruht (nach Ermessen des Prüfarztes)</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fundusfotografie <math>\leq 90</math> Tage vor Randomisierung durchgeführt, die keine proliferative Retinopathie oder nicht-proliferative diabetische Retinopathie zeigt</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandten Produkten (bekannt oder Verdacht auf).</li> <li>2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten</li> <li>3. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis) <ol style="list-style-type: none"> <li>a) NUR FÜR DEUTSCHLAND: Adäquate Kontrazeptiva sind Implantate, Injektionsmittel, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, sexuelle Abstinenz oder ein vasktomierter Partner</li> <li>b) NUR FÜR SCHWEDEN: Adäquate Kontrazeptiva sind: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. oral (außer niedrig dosierte Gestagene wie Lynestrenol und Norethisteron)</li> <li>ii. injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva</li> <li>iii. Intrauterinpressare oder Intrauterinsysteme (z. B. Gestagen-freisetzende Spirale)</li> <li>iv. Vasktomierte Männer (mit entsprechender Dokumentation nach der Vasektomie über das Fehlen von Spermien im Ejakulat)</li> </ol> </li> <li>c) NUR FÜR DÄNEMARK UND UK: Adäquate Verhütungsmethoden sind Intrauterinpressar, hormonelle Kontrazeptiva (Kontrazeptive Pille, Implantate, transdermale Pflaster, hormonelle Intrauterinpressare oder Injektionen mit Langzeitwirkung) oder Frauen, die postmenopausal sind (keine Menstruation seit mind. 12 Monate vor dem Studienbeginn)</li> <li>d) NUR FÜR JAPAN: Adäquate Verhütungsmethoden sind Abstinenz, Diaphragma, Kondome [durch den Partner], Intrauterinpressar, Verhütungsschwamm, Spermizid oder orale Kontrazeptiva</li> </ol> </li> <li>4. Männer im reproduktionsfähigen Alter, die oder deren Partner keine adäquate Verhütungsmethode verwenden (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis)</li> <li>5. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>6. Jedwede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes mit der Protokoll-Compliance oder der Sicherheit des Patienten interferiert</li> <li>7. Akute oder in der Vergangenheit diagnostizierte maligne Neoplasie, außer:</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Reseziertes <i>in-situ</i>-Karzinom des Gebärmutterhalses oder vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinoms der Haut</p> <p>b. Patienten mit Wachstumshormonmangel, der auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Akte des Patienten dokumentiert ist</p> <p>8. Für Patienten, bei denen in den letzten 5 Jahren ein Hypophysenadenom oder ein anderer gutartiger intrakranieller Tumor operativ entfernt wurde: Nachweis des Tumorwachstums eines Hypophysenadenoms oder eines anderen gutartigen intrakraniellen Tumors innerhalb der letzten 365 Tage vor Randomisierung. Fehlendes Wachstum muss mittels zweier MRT- oder CT-Scans dokumentiert werden. Der aktuellste MRT- oder CT-Scan muss <math>\leq 9</math> Monaten (<math>\leq 270</math> Tage) vor Randomisierung erfolgt sein</p> <p>9. Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als Alaninaminotransferase (ALT) <math>&gt; 3</math>-mal ULN (<i>upper limit of normal</i>) gemäß Messungen des Zentrallabors</p> <p>10. Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin <math>&gt; 1,5</math>-mal ULN gemäß Messungen des Zentrallabors</p> <p>11. Vorgeschichte positiver Testergebnisse auf Hepatitis B und/oder Hepatitis C NUR FÜR JAPAN: Vorgeschichte positiver Testergebnisse auf Hepatitis B und/oder Hepatitis C oder Verdacht auf Hepatitis</p> <p>12. Vorgeschichte eines positiven Testergebnisses auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Antikörper</p> <p>13. Geistige Unzurechnungsfähigkeit oder Sprachbarriere, die ein adäquates Verständnis oder eine adäquate Kooperation ausschließen, und Personen, die nicht an der Studie teilnehmen möchten oder nach Meinung des behandelnden Allgemeinmediziners oder des Prüfarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten.</p> <p>14. Patientinnen, die eine Änderung der Östrogen-Therapie während der Studie planen</p> <p>15. NUR FÜR JAPAN: Diabetes mellitus</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie REAL 2 wurde an 26 Zentren in 6 Ländern durchgeführt. Alle 26 Studienzentren führten das Screening und die Randomisierung durch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dänemark</li> <li>• Frankreich</li> <li>• Deutschland</li> <li>• Schweden</li> <li>• UK</li> <li>• Japan</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Applikation der Studienmedikation:</b></p> <p>Die Applikation der Studienmedikation erfolgte in allen Behandlungsarmen subkutan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan/Placebo: 1-mal wöchentlich sollten sich die Patienten die Studienmedikation nicht später als 10 Uhr morgens abwechselnd in den Oberschenkel und/oder das Abdomen injizieren. An Tagen, an denen eine Visite geplant war, konnte die Injektion bis 12 Uhr erfolgen, da die Injektion nicht vor der Visite erfolgen sollte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																												
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Norditropin®: Die Patienten sollten sich die Studienmedikation 1-mal täglich am Abend injizieren. Eine Injektion am Morgen (nicht später als 12 Uhr und mind. 12 Stunden nach Infektion am Abend zuvor) sollte nur erfolgen, wenn ein beobachtetes Verabreichen des Prüfpräparats geplant war. Injektionen am Abend vor einer geplanten Blutentnahme für anti-hGH Antikörper mussten mind. 12 Stunden vor Blutentnahme erfolgen.</li> </ul> <p><b>Dosistitration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Während der ersten acht Wochen wurde die Dosis ab Woche 2 alle zwei Wochen angepasst. Die letzte Anpassung erfolgte in Woche 8.</li> <li>Die Dosistitration erfolgte anhand eines verblindeten <i>Insulin-like growth factor-1 standard deviation score</i> (IGF-1 SDS), welcher vom Zentrallabor an das <i>interactive voice/web response system</i> (IV/WRS) weitergeleitet wurde, wodurch die nächste Dosis kalkuliert wurde.</li> </ul> <p><i>Somapacitan</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die wöchentliche Minimaldosis im Behandlungsarm Somapacitan betrug 0,1 mg, die wöchentliche Maximaldosis 8 mg Somapacitan. Bei einer benötigten Dosis über 4 mg Somapacitan sollte die Dosis auf zwei Injektionen gleichen Volumens aufgeteilt werden.</li> <li>Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="563 976 1270 1182"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren</td> <td>1,5 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td>2,0 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Patienten über 60 Jahre</td> <td>1,0 mg/Woche</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Titrationen-Algorithmus:</li> </ul> <p>Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema verwendet.</p> <table border="1" data-bbox="563 1267 1313 1599"> <thead> <tr> <th>IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th>Erhöhung/Reduzierung der wöchentlichen Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 3</td> <td>- 1 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2 - ≤ 3</td> <td>- 0,5 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt; -0 - ≤ 2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>&gt; -2 - ≤ -0</td> <td>+ 0,7 mg</td> </tr> <tr> <td>≤ -2</td> <td>+ 1,5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Norditropin®</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die tägliche Minimaldosis im Behandlungsarm Norditropin® betrug 0,05 mg, die tägliche Maximaldosis 1,1 mg.</li> <li>Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="563 1796 1313 2002"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren</td> <td>0,2 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td>0,3 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>Patienten über 60 Jahre</td> <td>0,1 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table>	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche	Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche	IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Reduzierung der wöchentlichen Dosis	> 3	- 1 mg	> 2 - ≤ 3	- 0,5 mg	> -0 - ≤ 2	-	> -2 - ≤ -0	+ 0,7 mg	≤ -2	+ 1,5 mg	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag	Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag
Gruppe	Anfangsdosis																													
Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche																													
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche																													
Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche																													
IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Reduzierung der wöchentlichen Dosis																													
> 3	- 1 mg																													
> 2 - ≤ 3	- 0,5 mg																													
> -0 - ≤ 2	-																													
> -2 - ≤ -0	+ 0,7 mg																													
≤ -2	+ 1,5 mg																													
Gruppe	Anfangsdosis																													
Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag																													
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag																													
Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag																													

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Titrations-Algorithmus:</li> </ul> <p>Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema verwendet.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th>Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 3</td> <td>- 0,1 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2 - ≤ 3</td> <td>- 0,05 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>&gt; -0 - ≤ 2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>&gt; -2 - ≤ -0</td> <td>+ 0,1 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>≤ -2</td> <td>+ 0,2 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table>	IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis	> 3	- 0,1 mg/Tag	> 2 - ≤ 3	- 0,05 mg/Tag	> -0 - ≤ 2	-	> -2 - ≤ -0	+ 0,1 mg/Tag	≤ -2	+ 0,2 mg/Tag
IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der täglichen Dosis													
> 3	- 0,1 mg/Tag													
> 2 - ≤ 3	- 0,05 mg/Tag													
> -0 - ≤ 2	-													
> -2 - ≤ -0	+ 0,1 mg/Tag													
≤ -2	+ 0,2 mg/Tag													
<b>6</b>	Zielkriterien													
<b>6a</b>	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	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle) von Baseline bis Woche 26</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) Score von Baseline bis Woche 26 („Effectiveness“, „Convenience“ und „Global satisfaction“ Domänenscores)</li> </ul> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline bis Woche 26 in: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körperlicher Untersuchung</li> <li>○ Körpergewicht</li> <li>○ Vitalzeichen</li> <li>○ Elektrokardiogramm</li> <li>○ Klinische Laborergebnisse: Hämatologie, Biochemie, Nüchtern glukose, Nüchterninsulin und HbA1c-Werte</li> <li>○ Auftreten von Anti-Somapacitan Antikörpern</li> <li>○ Inzidenz klinisch technischer Beschwerden.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (V2): Woche -3 bis -2</li> <li>• Randomisierung (V3): Woche 0</li> <li>• Dosistitration: (V4- V11): Woche 1 + 3 Tage bis Woche 8</li> <li>• Fixe Dosierungsphase (V12-13): Woche 16 + 4 Tage bis Woche 25 + 4 Tage</li> <li>• Follow-up-Visite (V14): Woche 27</li> </ul>												
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend												
<b>7</b>	Fallzahl													

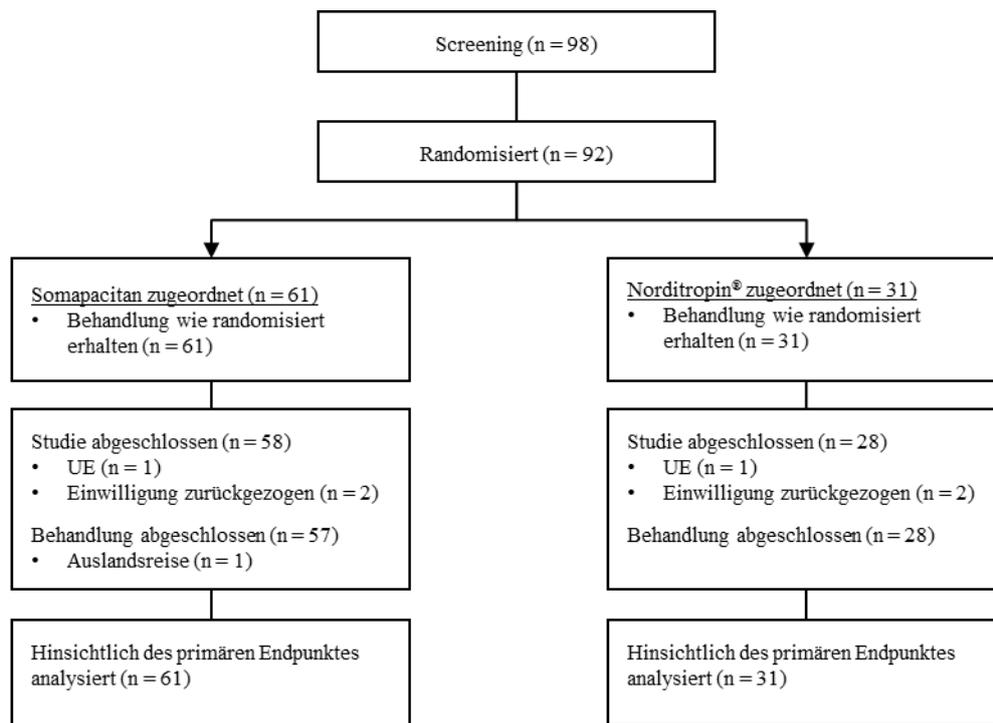
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie soll 6 Monate an Sicherheitsdaten von mindestens 50 mit Somapacitan behandelten Patienten liefern. Es wurden keine Berechnungen zur Bestimmung der Fallzahl durchgeführt, außer dass bei der finalen Fallzahl potenzielle Abbrüche berücksichtigt werden sollten: Unter der Annahme, dass max. 15 % der Patienten pro Behandlungsarm die Studienteilnahme abbrechen, sollten 90 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme aufgeteilt werden. Im Vergleich zu anderen Phase 3-Studien mit ähnlichem Studiendesign galt die gewählte 15 %-Abbruchrate als konservativ und akzeptabel, insbesondere unter Berücksichtigung des Umstands, dass in dieser Studie weder ein Placeboarm noch invasive oder unangenehme Untersuchungen enthalten waren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.  1. Der Patient kann jederzeit nach Belieben von der Studienteilnahme zurücktreten. Der Patient muss zurücktreten, wenn Folgendes zutrifft: 2. wenn er unter Verstoß gegen die Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurde.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein studienspezifisches, webbasiertes Randomisierungssystem ( <i>Interactive Voice/Web Response System, IV/WRS</i> )
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte anhand von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Japan vs. alle anderen Länder),</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich) und</li> <li>• Diabetes-Status (diagnostiziert vs. nicht diagnostiziert).</li> </ul>
<b>9</b>	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 eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (Somapacitan: Norditropin <sup>®</sup> ) mittels IV/WRS in die zwei Studienarme randomisiert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Ein studienspezifisches IV/WRS wurde für das Screening, die Randomisierung, Stratifizierung, Zuordnung in Behandlungsarme, Medikamentenversorgung und Medikamentenverantwortung, Dosisanpassungen, Abbruch der Behandlung, Abschluss der Behandlung,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Codebruch und Datenänderungen angewendet. Das IV/WRS konnte jederzeit per Internet oder Telefon durch autorisiertes Personal abgerufen werden.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung vorgenommen worden ist
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i></p> <p>Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Nur in Ausnahmefällen wurden Patienten vom FAS ausgeschlossen. Patienten wurden „wie randomisiert“ analysiert.</p> <p><i>Safety Analysis Set (SAS)</i></p> <p>Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten im SAS flossen „wie behandelt“ in die Evaluierung ein.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt „Inzidenz von UE“ wurde deskriptiv ausgewertet. Zusätzlich sollte eine unterstützende logistische Regressionsanalyse für das Auftreten von mind. einer Reaktion an der Injektionsstelle im Verlauf der Behandlung durchgeführt werden, welche die Behandlung, das erstmalige Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Kindes- oder Erwachsenenalter), das Geschlecht, die Region, der Diabetes-Status und Geschlecht/Region-Interaktionsterm als Faktoren und die Anzahl an Injektionen im Behandlungszeitraum als Offset-Variable einbezog. Da in der Studie keine Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet worden sind, konnte diese Auswertung nicht erfolgen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Die Veränderung in TSQM Scores von Baseline bis Woche 17 und 26 sollte mit Hilfe eines <i>mixed model for repeated measurements</i> (MMRM) mit Behandlung, erstmaligem Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter), Geschlecht, Region, Diabetes-Status und dem Geschlecht/Region-Interaktionsterm als Faktoren und Baseline-Werten als Kovariate, die alle innerhalb der Woche als Faktor verschachtelt waren, analysiert werden. Da nur 1 Patient mit Diabetes in die Studie eingeschlossen worden war, wurde Diabetes-Status nicht als Faktor in das MMRM aufgenommen.</p> <p><i>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</i></p> <p>Alle Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv analysiert.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a) Es wurden insgesamt 92 Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 61</li> <li>• Norditropin®: 31</li> </ul> <p>b) Es erhielten insgesamt 92 Patienten mind. 1 Dosis der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 61</li> <li>• Norditropin®: 31</li> </ul> <p>c) In der Analyse des primären Endpunktes wurde das FAS mit 92 Patienten (Somapacitan: 61; Norditropin®: 31) berücksichtigt.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>92 Patienten wurden randomisiert und erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation. 86 Patienten haben die Studienteilnahme, davon 85 die Studienbehandlung, wie geplant abgeschlossen.</p> <p>Je drei Patienten in jedem Studienarm brachen die Studie vorzeitig ab:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somapacitan: 3 Patienten (aufgrund von UE: 1; Einwilligung zurückgezogen: 2);</li> <li>Norditropin®: 3 Patienten (aufgrund von UE: 1; Einwilligung zurückgezogen: 2);</li> </ul> <p>Ein weiterer Patient (Somapacitan-Arm) beendete aufgrund einer Auslandsreise die Studienbehandlung vorzeitig, schloss die Studienteilnahme jedoch erfolgreich ab.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erste Visite des ersten Patienten: 12.02.2015</li> <li>Letzte Visite des letzten Patienten: 04.01.2016</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie endete wie geplant.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

**Hinweis:**

1 Patient der Somapacitan-Gruppe hat die Behandlung abgebrochen, ist jedoch in der Studie verblieben und hat die Studie erfolgreich abgeschlossen.

Abbildung 4-11: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL 2

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REAL JP

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das primäre Ziel der Studie REAL JP war die Bewertung der Sicherheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan nach 52-wöchiger Behandlung in japanischen erwachsenen Patienten mit einem diagnostizierten Wachstumshormonmangel (<i>adult growth hormone deficiency</i>, AGHD) und Vortherapie mit täglich angewendetem humanem Wachstumshormon (<i>human growth hormone</i>, hGH).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das sekundäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan durch Messung der Auswirkungen auf das abdominale Fettgewebe in japanischen erwachsenen Patienten mit AGHD und Vortherapie mit täglich angewendetem hGH.</li> <li>Ein weiteres sekundäres Ziel war die Bewertung der Behandlungszufriedenheit mit 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan während der 52-wöchigen Behandlung in japanischen erwachsenen Patienten mit AGHD, die mit hGH vorbehandelt waren.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Design</b></p> <p>REAL JP ist eine multizentrische, nationale, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Sicherheit von 1-mal wöchentlich angewendetem Somapacitan gegenüber täglich angewendetem Norditropin® (Norditropin® FlexPro®) in erwachsenen Patienten mit AGHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis 3:1 (Somapacitan : Norditropin®) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening</li> <li>Dosistitration: 20 Wochen</li> <li>Feste Dosierung: 32 Wochen</li> <li>Wash-Out: 1 Woche</li> </ul> <p>The diagram shows a horizontal timeline from Week 0 to Week 53. At Week 0, there is a '1 day wash-out before randomisation' and 'Randomisation' occurs. The 'Weekly somapacitan (n=45)' group starts at Week 0 and continues through '20 weeks titration' and '32 weeks fixed dose' until Week 52. The 'Daily hGH (n=15)' group starts at Week 0 and continues through the '32 weeks fixed dose' phase until Week 52. At Week 52, there is a '1 week wash-out' and 'End of treatment'. At Week 53, there is a '53 (Follow-up)' visit.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Änderungen des Studienprotokolls.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Damit ein Patient in die Studie REAL JP eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie</li> <li>Männer und Frauen im Alter von 18 – 79 Jahren (jeweils einschließlich) zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>Wachstumshormonmangel, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> <li>Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Patienten, die mit einem Wachstumshormonmangel, isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie, oder einer traumatischen Hirnverletzung, diagnostiziert wurden</li> <li>Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Patienten, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener oder idiopathischer Ursachen einen Wachstumshormonmangel diagnostiziert bekommen haben</li> </ol> </li> <li>Diagnose des Wachstumshormonmangels <math>\geq 180</math> Tage vor dem Screening</li> <li>Behandlung mit hGH für mind. 180 aufeinanderfolgende Tage zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>IGF-1-Spiegel zwischen -2 SDS und +2 SDS, jeweils einschließlich: <math>-2 \text{ SDS} \leq \text{IGF-1-Spiegel} \leq +2 \text{ SDS}</math>.</li> <li>Falls zutreffend, Hormonersatztherapien für andere Hormonmängel, die in der Beurteilung des Prüfarztes seit mind. 90 Tage vor der Randomisierung angemessen und stabil sind.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandten Produkten (bekannt oder Verdacht auf)</li> <li>Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Randomisierung</li> <li>Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet. Adäquate Verhütungsmethoden sind Abstinenz, Diaphragma, Kondome [durch den Partner], Intrauterinpeessar, Verhütungsschwamm, Spermizid oder orale Kontrazeptiva</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Männer im reproduktionsfähigen Alter, die oder deren Partner keine adäquate Verhütungsmethode verwenden</li> <li>5. Erhalt jedwedem Prüfarzneimittels innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening oder Teilnahme in einer anderen Studie innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>6. Jedwede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes mit der Protokoll-Compliance oder der Sicherheit des Patienten interferiert</li> <li>7. Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie, außer: <ol style="list-style-type: none"> <li>c. Reseziertes <i>in-situ</i>-Karzinom des Gebärmutterhalses oder vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinoms der Haut</li> <li>d. Patienten mit Wachstumshormonmangel, der auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Akte des Patienten dokumentiert ist</li> </ol> </li> <li>8. Bei Patienten, bei denen in den letzten 5 Jahren ein Hypophysenadenom oder ein anderer gutartiger intrakranieller Tumor operativ entfernt wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis des Tumorwachstums innerhalb der letzten 365 Tage vor Randomisierung. Fehlen eines Wachstums muss mittels zweier MRT- oder CT-Scans nach der Operation dokumentiert werden. Der aktuellste MRT- oder CT-Scan muss <math>\leq 9</math> Monate (<math>\leq 270</math> Tage) vor Randomisierung erfolgt sein</li> </ul> </li> <li>9. Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als Alaninaminotransferase (ALT) <math>&gt; 3</math>-mal ULN (<i>upper limit of normal</i>) gemäß Messungen des Zentrallabors</li> <li>10. Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin <math>&gt; 1,5</math>-mal ULN gemäß Messungen des Zentrallabors</li> <li>11. Vorgeschichte positiver Testergebnisse auf Hepatitis B und/oder Hepatitis C oder Verdacht auf Hepatitis</li> <li>12. Vorgeschichte eines positiven Testergebnisses auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Antikörper</li> <li>13. Geistige Unzurechnungsfähigkeit oder Sprachbarrieren, die ein adäquates Verständnis oder eine adäquate Kooperation ausschließen, und Personen, die nicht an der Studie teilnehmen möchten oder nach Meinung des behandelnden Allgemeinmediziners oder des Prüfarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten</li> <li>14. Patientinnen, die eine Änderung der Östrogen-Therapie während der Studie planen</li> <li>15. Diabetes mellitus.</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an zwölf Studienzentren in Japan durchgeführt. Alle Studienzentren waren für Screening, Rekrutierung und Randomisierung der Patienten zuständig.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Applikation der Studienmedikation:</b></p> <p>Die Applikation der Studienmedikation erfolgte in allen Behandlungsarmen subkutan abwechselnd in den Oberschenkel und/oder Abdomen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan/Placebo: 1-mal wöchentlich sollten sich die Patienten die Studienmedikation nicht später als 10 Uhr morgens injizieren. An Tagen, an denen eine Visite geplant war, konnte die Injektion bis 12 Uhr erfolgen, da die Injektion nicht vor der Visite erfolgen sollte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																										
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norditropin®: Die Patienten sollten sich die Studienmedikation 1-mal täglich am Abend injizieren. Eine Injektion am Morgen (nicht später als 12 Uhr und mind. 12 Stunden nach Infektion am Abend zuvor) sollte nur erfolgen, wenn ein beobachtetes Verabreichen des Prüfpräparats geplant war. Injektionen am Abend vor einer geplanten Blutentnahme für anti-hGH-Antikörper mussten mind. 12 Stunden vor Blutentnahme erfolgen.</li> </ul> <p><b>Dosistitration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während der ersten 20 Wochen wurde die Dosis ab Woche 4 alle vier Wochen angepasst. Die letzte Anpassung erfolgte in Woche 20.</li> <li>• Die Dosistitration erfolgte anhand eines verblindeten <i>Insulin-like growth factor-1 standard deviation score</i> (IGF-1 SDS), welcher vom Zentrallabor an das <i>interactive voice/web response system</i> (IV/WRS) weitergeleitet wurde, wodurch die nächste Dosis kalkuliert wurde.</li> </ul> <p><i>Somapacitan</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die wöchentliche Minimaldosis im Behandlungsarm Somapacitan betrug 0,1 mg, die wöchentliche Maximaldosis 8 mg Somapacitan.</li> <li>• Bei einer benötigten Dosis über 4 mg Somapacitan sollte die Dosis auf zwei Injektionen gleichen Volumens aufgeteilt werden.</li> <li>• Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="564 983 1270 1189"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren</td> <td>1,5 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td>2,0 mg/Woche</td> </tr> <tr> <td>Patienten über 60 Jahre</td> <td>1,0 mg/Woche</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titrations-Algorithmus:</li> </ul> <p>Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema verwendet.</p> <table border="1" data-bbox="564 1274 1315 1610"> <thead> <tr> <th>IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th>Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 3</td> <td>- 1 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2 - ≤ 3</td> <td>- 0,5 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt; 0 - ≤ 2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>&gt; -2 - ≤ 0</td> <td>+ 0,7 mg</td> </tr> <tr> <td>≤ -2</td> <td>+ 1,5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Norditropin®</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die tägliche Minimaldosis im Behandlungsarm Norditropin® betrug 0,05 mg, die tägliche Maximaldosis 1,0 mg.</li> <li>• Anfangsdosierung:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="564 1805 1315 1964"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Anfangsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren</td> <td>0,2 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter</td> <td>0,3 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table>	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche	Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche	IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis	> 3	- 1 mg	> 2 - ≤ 3	- 0,5 mg	> 0 - ≤ 2	-	> -2 - ≤ 0	+ 0,7 mg	≤ -2	+ 1,5 mg	Gruppe	Anfangsdosis	Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag	Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag
Gruppe	Anfangsdosis																											
Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	1,5 mg/Woche																											
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	2,0 mg/Woche																											
Patienten über 60 Jahre	1,0 mg/Woche																											
IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Verringerung der wöchentlichen Dosis																											
> 3	- 1 mg																											
> 2 - ≤ 3	- 0,5 mg																											
> 0 - ≤ 2	-																											
> -2 - ≤ 0	+ 0,7 mg																											
≤ -2	+ 1,5 mg																											
Gruppe	Anfangsdosis																											
Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren	0,2 mg/Tag																											
Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter	0,3 mg/Tag																											

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation														
		<table border="1"> <tr> <td>Patienten über 60 Jahre</td> <td>0,1 mg/Tag</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titrations-Algorithmus:</li> </ul> <p>Es wurde ein individuelles Dosistitrationsschema verwendet.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)</th> <th>Erhöhung/Reduzierung der täglichen Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 3</td> <td>- 0,1 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2 - ≤ 3</td> <td>- 0,05 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>&gt; 0 - ≤ 2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>&gt; -2 - ≤ 0</td> <td>+ 0,1 mg/Tag</td> </tr> <tr> <td>≤ -2</td> <td>+ 0,2 mg/Tag</td> </tr> </tbody> </table>	Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag	IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Reduzierung der täglichen Dosis	> 3	- 0,1 mg/Tag	> 2 - ≤ 3	- 0,05 mg/Tag	> 0 - ≤ 2	-	> -2 - ≤ 0	+ 0,1 mg/Tag	≤ -2	+ 0,2 mg/Tag
Patienten über 60 Jahre	0,1 mg/Tag															
IGF-1 SDS-Intervall (1 Woche vor und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung)	Erhöhung/Reduzierung der täglichen Dosis															
> 3	- 0,1 mg/Tag															
> 2 - ≤ 3	- 0,05 mg/Tag															
> 0 - ≤ 2	-															
> -2 - ≤ 0	+ 0,1 mg/Tag															
≤ -2	+ 0,2 mg/Tag															
<b>6</b>	Zielkriterien															
<b>6a</b>	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	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle) von Baseline bis Studienende (53 Wochen einschl. Nachbeobachtung)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline bis Woche 52 in (mittels quantitativer Computertomografie bestimmt): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Querschnitt des Gesamtfettgewebes (TAT)</li> <li>○ subkutanes Fettgewebe (SAT)</li> <li>○ intra-abdominales oder viszerales Fettgewebe (VAT)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung von Baseline bis Woche 52 in den <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM-9) Scores <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Effectiveness“</li> <li>○ „Convenience“</li> <li>○ „Global satisfaction“</li> </ul> </li> <li>• Veränderung von Baseline bis Woche 52 in folgenden Parametern: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körperliche Untersuchung</li> <li>○ Körpergewicht</li> <li>○ Vitalparameter</li> <li>○ Elektrokardiogramm</li> <li>○ Klinische Laborergebnisse: Hämatologie, Biochemie, Nüchtern glukose, Nüchterninsulin, Steady-State-Betazellfunktion (%B) und Insulinresistenz (IR) (HOMA-Schätzungen) und HbA1c-Werte</li> </ul> </li> <li>• Auftreten von Anti-Somapacitan-Antikörpern in Patienten des Somapacitan-Behandlungsarms (53 Wochen einschl. Nachbeobachtung)</li> <li>• Auftreten von Anti-hGH-Antikörpern in Patienten des Norditropin®-Behandlungsarms (53 Wochen einschl. Nachbeobachtung)</li> <li>• Inzidenz klinisch technischer Beschwerden.</li> </ul>														

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die japanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte hat Sicherheitsdaten für weitere 60 japanische Patienten, die mit Wachstumshormon bereits vorbehandelt waren, für einen Zeitraum von 52 Wochen gefordert, um die Daten der globalen REAL 1 Studie zu ergänzen. Es wurde keine Fallzahlkalkulationen durchgeführt und die Randomisierung mit den geforderten 60 Patienten geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse geplant. <b>Studienabbruchkriterien</b> Die betroffene Person kann ihre Einwilligung jederzeit widerrufen. Der Wunsch des Patienten, aus der Studie auszusteigen muss immer respektiert werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein studienspezifisches, webbasiertes Randomisierungssystem ( <i>Interactive Web Response System, IWRS</i> )
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte anhand von Geschlecht (männlich vs. weiblich).
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 eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 3:1 (Somapacitan : Norditropin <sup>®</sup> ) mittels IWRS in die zwei Studienarme randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und	Ein studienspezifisches, webbasiertes Randomisierungssystem (IWRS) wurde für das Screening, die Randomisierung, Stratifizierung, Zuordnung in Behandlungsarme, Medikamentenversorgung und Medikamentenverantwortung, Dosisanpassungen, Abbruch der Behandlung, Abschluss der Behandlung, Codebruch und Datenänderungen angewendet. Das IWRS konnte jederzeit per Internet oder Telefon durch autorisiertes Personal abgerufen werden.

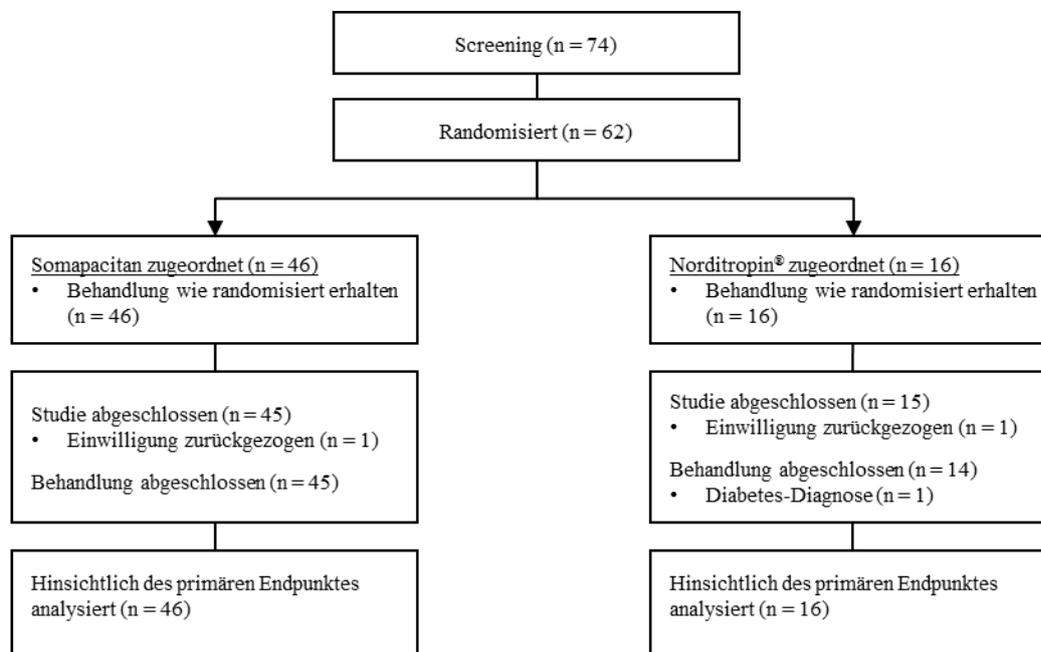
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da offene Studie
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i></p> <p>Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Nur in Ausnahmefällen wurden Patienten vom FAS ausgeschlossen. Patienten wurden „wie randomisiert“ analysiert.</p> <p><i>Safety Analysis Set (SAS)</i></p> <p>Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten im SAS flossen „wie behandelt“ in die Evaluierung ein.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt „Inzidenz von UE“ wurde deskriptiv ausgewertet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Die Änderung des abdominellen Fettgewebes (TAT, SAT und VAT) von Baseline bis Woche 52 wurde mit einem ANCOVA-Modell berechnet, welches Behandlung, das erstmalige Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter) und das Geschlecht als Faktoren und die Baseline-Werte als Kovariate beinhaltet. Patienten, für die keine Daten für Woche 52 vorlagen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Veränderung in den TSQM Scores von Baseline bis Woche 33 und 52 wurde mit Hilfe eines <i>mixed model for repeated measurements</i> (MMRM) mit Behandlung, erstmaligem Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter) und Geschlecht als Faktoren und Baseline-Werten als Kovariate, die alle innerhalb des Faktors Woche verschachtelt waren, analysiert.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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 62 Patienten im Verhältnis 3:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 46</li> <li>• Norditropin®: 16</li> </ul> b) Alle randomisierten Patienten erhielten mind. 1 Dosis der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somapacitan: 46</li> <li>• Norditropin®: 16</li> </ul> c) In der Analyse des primären Endpunktes wurde das FAS mit 62 Patienten (Somapacitan: 46; Norditropin®: 16) berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	62 Patienten wurden randomisiert und erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation. 60 Patienten haben die Studienteilnahme, davon 59 die Studienbehandlung, wie geplant abgeschlossen. 2 Patienten (je ein Patient in jedem Behandlungsarm) brachen die Studie vorzeitig ab (Einwilligung zurückgezogen). Ein weiterer Patient in der Norditropin®-Gruppe brach die Studienbehandlung nach der Diagnose eines Diabetes ab, verblieb jedoch in der Studie und schloss diese ab.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 03.03.2017 Letzte Visite des letzten Patienten: 04.10.2018
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie endete wie geplant.

**a: nach CONSORT 2010.**

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Hinweis:**

1 Patient der Norditropin®-Gruppe hat die Behandlung abgebrochen, ist jedoch in der Studie verblieben und hat die Studie erfolgreich abgeschlossen.

Abbildung 4-12: CONSORT-Flow-Chart zur Studie REAL JP

**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. Quellenspezifische 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 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 1

**Studie: REAL 1 (NN8640-4054)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (finale Version 6.0 vom 29. Mai 2015)	A
Studienbericht für die Analyse der Hauptphase (finale Version 1.0, vom 27. November 2017)	B
Studienbericht für die Analyse der Extensionsphase (finale Version 1.0, vom 12. Dezember 2018)	C
EPAR (EMA/95144/2021)	D

**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 1 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase 3-Studie (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 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 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:

---

In der Hauptphase der Studie waren die Patienten gegenüber der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan und Placebo verblindet, während die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® unverblindet erfolgte. Um eine Entblindung zu vermeiden, wurde die Placebo-Dosis angepasst, um die Dosistitration für die Behandlung mit Somapacitan nachzuahmen.

Die Behandlung in der Extensionsphase erfolgte für alle Behandlungsgruppen unverblindet. Die Patienten im Somapacitan- und Placeboarm wurden nach der Hauptphase nicht darüber informiert, welche Behandlung sie in der Hauptphase erhalten haben.

Aufgrund der ungleichen Verblindung in der Hauptphase der Studie konnten Patienten in der Somapacitan-Gruppe nicht sicher sein, ob sie Verum oder Placebo erhielten, während Patienten der Norditropin®-Gruppe davon ausgehen konnten, dass ihre Behandlung ein Verum war.

Die einseitige Informationslücke hinsichtlich der Möglichkeit einer Scheinmedikation, birgt das Risiko einer verzerrten subjektiven Wahrnehmung des Behandlungseffekts aufgrund einer bewussten oder unbewussten Erwartungshaltung zur Wirksamkeit der Behandlung. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass beispielsweise Patienten, die Somapacitan erhielten, ihren Behandlungseffekt subjektiv geringer einschätzten, wenn sie fälschlicherweise glaubten, Placebo zugewiesen worden zu sein. Daher muss von einer relevanten Verzerrung, insbesondere bei patientenberichteten Ergebnissen, ausgegangen werden.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Hauptphase der Studie waren die behandelnden Personen gegenüber der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan und Placebo verblindet, während die einmal tägliche Behandlung mit Norditropin® unverblindet erfolgte (A).

Die Verblindung der Prüfarzte und des Personals der Studienzentren wurde über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten. Sie wurden über die den Patienten zugewiesene Behandlung und die Ergebnisse erst nach der Datenbanköffnung der Extensionsphase informiert. Bei einem medizinischen Notfall, wenn die Kenntnis der tatsächlichen Behandlung die Behandlung des Patienten beeinflusst hätte, konnten die Codes für einzelne Patienten gebrochen werden. In diesem Fall hatte der Prüfarzt Zugang zur Information über die zugewiesene Behandlung des Patienten (B, C).

Für die Dosistitration wurden die verblindeten IGF-1 SDS-Werte durch ein Zentrallabor in das IV/WRS geladen, welches die nächste Dosis berechnete. Das Zentrallabor, welches für die Messung des IGF-1 und des IGFBP-3 zuständig war, sowie Speziallabore für die Analyse der Pharmakokinetik und der Antikörperproben hatten Zugang zum IV/WRS oder erhielten Informationen vom IV/WRS (B, C).

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Somapacitan und Placebo, nicht jedoch mit Norditropin® in der Hauptphase der Studie führt zu einer einseitigen Informationslücke beim Studienpersonal hinsichtlich der Möglichkeit einer Scheinmedikation, so dass eine Verzerrung der Beobachtungen aufgrund einer bewussten oder unbewussten Erwartungshaltung zur Wirksamkeit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos soll der Behandlungsvergleich zwischen Somapacitan und Norditropin® mit Vorsicht interpretiert werden (D).

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach Angaben aus dem EPAR konnten Patienten, die gegenüber der Wirkung von Wachstumshormon weniger empfindlich sind (z. B. Frauen auf oraler Östrogentherapie), ungleichmäßig auf die Behandlungsgruppen Somapacitan bzw. Norditropin® verteilt worden sein (D).

Für die Extensionsphase wurden Patienten aus dem Norditropin®-Arm auf die Behandlung mit Norditropin® oder Somapacitan neu randomisiert (Verhältnis 1:1). Bei einer Re-Randomisierung werden Patienten der ursprünglichen Gruppe auf die entstehenden Behandlungsgruppen zufällig verteilt, so dass ungeachtet der geringeren Patientenzahl der entstehenden Gruppen weiterhin von einer Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit gegenüber der Ursprungsgruppe ausgegangen werden kann. Bei der Re-Randomisierung zu Beginn der Extensionsphase wurden insgesamt 16 der ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesenen Patienten jedoch nicht berücksichtigt und erhielten keine Behandlung in der Extensionsphase der Studie (Norditropin®/(-)- Gruppe, N = 16). Da nach Angaben aus dem Studienbericht die überwiegende Mehrheit dieser Patienten aus persönlichen Gründen die Studienteilnahme abbrach, wird kein Zusammenhang mit der Intervention vermutet (C).

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der REAL 1-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierung und Stratifizierung wurde mithilfe eines IV/WRS System (*Interactive Voice-Web Response-System*) computergeneriert erzeugt, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war (A, B, C). Nach Angaben aus dem EPAR konnten Patienten, die gegenüber der Wirkung von Wachstumshormon

weniger empfindlich sind (z. B. Frauen auf oraler Östrogentherapie), ungleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilt worden sein (D). Bei der Re-Randomisierung der Patienten aus dem Norditropin®-Arm zu Beginn der Extensionsphase wurden insgesamt 16 der ursprünglich der Norditropin®-Behandlung zugewiesenen Patienten nicht berücksichtigt (A, B, C).

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Somapacitan und Placebo, nicht jedoch mit Norditropin® in der Hauptphase der Studie führt zu einer einseitigen Informationslücke in der Somapacitan-Gruppe (Informationsbias). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten oder das Studienpersonal ihre Beobachtungen zum Behandlungseffekt von Somapacitan bewusst oder unbewusst den eigenen Erwartungen anpassten, wenn sie fälschlicherweise annahmen, dass Placebo zugewiesen worden sei. Nach Aussagen der EMA sei das gewählte Studiendesign für den Vergleich der klinischen Effekte zwischen Somapacitan und Placebo angemessen, der Behandlungsvergleich zu Norditropin® sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. (D)

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als **hoch** bewertet.

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Nicht zutreffend.<sup>1</sup>

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

<sup>1</sup> Wie in Abschnitt 4.3.1.3 dargelegt, wird die Studie als nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Somapacitan bewertet, da deutlich weniger als 80 % der Patienten der Somapacitan-Gruppe das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention erfüllen. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte verzichtet. Daher wurde eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene nicht durchgeführt.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL 2

**Studie: REAL 2 (NN8640-4043)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (finale Version 1.0, vom 22. August 2014) inkl. Amendments 1 - 6	A
Studienbericht (Version 1.0, vom 27. Juni 2016)	B

**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 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (A, B).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 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:

---

Bei REAL 2 handelt es sich um eine Studie mit offenem Design (A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei REAL 2 handelt es sich um eine Studie mit offenem Design (A).

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei REAL 2 handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein studienspezifisches IWRS verwendet, wodurch eine

adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienregebnisse geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Ergebnisse ausgegangen, das Verzerrungspotential auf Studienebene jedoch insgesamt als niedrig bewertet.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Nicht zutreffend.<sup>1</sup>

### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

<sup>1</sup> Wie in Abschnitt 4.3.1.3 dargelegt, wird die Studie als nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Somapacitan bewertet, da deutlich weniger als 80 % der Patienten der Somapacitan-Gruppe das Einschlusskriterium bezüglich der Prüflntervention erfüllen. As diesem Grund wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte verzichtet. Daher wurde eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene nicht durchgeführt.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REAL JP

**Studie: REAL JP (NN8640-4244)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (finale Version 1.0, vom 16. August 2016)	A
Studienbericht (finale Version 1.0, vom 22. März 2019)	B

**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 JP handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (A, B).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 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:

---

Bei REAL JP handelt es sich um eine Studie mit offenem Design (A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei REAL JP handelt es sich um eine Studie mit offenem Design (A).

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

REAL JP ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Für die Randomisierung und Stratifizierung wurde ein studienspezifisches IWRS verwendet, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienresultate 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: Veränderungen der Körperzusammensetzung

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

REAL JP ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt. Der Nachweis von Veränderungen der Körperzusammensetzung eines Patienten in der Studie erfolgt objektiv anhand der Quantifizierung der Querschnittsfläche in CT-Aufnahmen, so dass die Ergebnisse des Endpunkts robust gegenüber einer Verzerrung aufgrund fehlender Verblindung angesehen werden können.

---

#### 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 erfolgt auf Grundlage der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten enthält. Zur Wahrung des ITT-Prinzips wurden für das vorliegende Dossier *post hoc*-Analysen durchgeführt, wobei fehlende post-Baseline-Werte durch den Wert zu Baseline imputiert worden sind.

---

#### 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 Veränderungen der Körperzusammensetzung der Patienten wurden durch quantitative CT objektiv erfasst. Trotz des offenen Studiendesigns ist nicht davon auszugehen, dass die Erfassung relevanter Parameter durch Kenntnis der dem Patienten zugeteilten Intervention relevant beeinflusst wurde. Zur Wahrung des ITT-Prinzips wurden für das Dossier Auswertungen des Endpunkts auf einem imputierten Datensatz *post hoc* durchgeführt. Da keine weiteren relevanten Verzerrungsaspekte festgestellt werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen der Körperzusammensetzung“ insgesamt als **niedrig** bewertet.

---

**Endpunkt: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

REAL JP ist eine Studie mit offenem Design. Der zur Erfassung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie eingesetzte Fragebogen TSQM-9 wurde von den Patienten selbst berichtet, die gegenüber der ihnen zugewiesenen Behandlung nicht verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Insgesamt gab es nur einen geringen Anteil an fehlenden Werten (Rücklaufquote je Behandlungsarm und Zeitpunkt:  $\geq 87,5\%$ ). Außerdem erfolgte die Auswertung des Endpunkts hinsichtlich der Gruppenmittelwertsunterschiede mithilfe eines MMRM, 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       neinAngaben 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:

---

Der zur Erfassung der Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie eingesetzte Fragebogen TSQM-9 wurde von den Patienten selbst berichtet, die gegenüber der ihnen zugewiesenen Behandlung nicht verblindet waren. Patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der Therapiezufriedenheit durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention durch die Patienten beeinflusst sein kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als **hoch** eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – jegliche UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

REAL JP ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Studienende). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population), die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Patienten die Studie abgebrochen. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben 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 in der Studie REAL JP 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       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

REAL JP ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Studienende). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population), die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Patienten die Studie abgebrochen. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben 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       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

REAL JP ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Studienende). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population), die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Patienten die Studie abgebrochen. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

### 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 in der Studie REAL JP 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 JP 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 ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Studienende). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population), die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Patienten die Studie abgebrochen. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

---

### 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 in der Studie REAL JP 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 JP ist eine Studie mit offenem Design. Eine Verblindung der Endpunkterheber fand nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse umfasst alle Ereignisse ab der ersten Gabe des Medikaments bis zum Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode (Studienende). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (= SAS-Population), die alle randomisierten Patienten umfasst. Insgesamt haben weniger als 5 % der randomisierten Patienten die Studie abgebrochen. Damit ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben 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: endpunkübergreifend; 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 der Subgruppenanalysen für die Studie REAL JP

### Table of contents

	<b>Page</b>
1: REAL JP - subgroup category by treatment - all randomised subjects .....	263
2: REAL JP - total adipose tissue (TAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set .....	264
3: REAL JP - subcutaneous adipose tissue (SAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set.....	266
4: REAL JP - intra-abdominal or visceral adipose tissue (VAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set .....	268
5: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set .....	270
6: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set .....	272
7: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set.....	274
8: REAL JP - TSQM-9 by visit - effectiveness scores - mean plot - full analysis set.....	276
9: REAL JP - TSQM-9 by visit - convenience scores - mean plot - full analysis set.....	277
10: REAL JP - TSQM-9 by visit - global satisfaction scores - mean plot - full analysis set .....	278
11: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set .....	279
12: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set .....	281
13: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set .....	282
14: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set .....	284
15: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set .....	285
16: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set .....	286
17: REAL JP - adverse events - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	287
18: REAL JP - adverse events - mild or moderate - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	288
19: REAL JP - adverse events - severe - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	289
20: REAL JP - adverse event - probably or possibly treatment related - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	290
21: REAL JP - serious adverse events - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	291
22: REAL JP - serious adverse event - probably or possibly treatment related - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	292
23: REAL JP - adverse events leading to treatment discontinuation - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	293
24: REAL JP - adverse events leading to death - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	294

25: REAL JP - adverse events by system organ class - infections and infestations - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	295
26: REAL JP - adverse events by system organ class - gastrointestinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	295
27: REAL JP - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	296
28: REAL JP - adverse events by system organ class - nervous system disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	296
29: REAL JP - adverse events by system organ class - musculoskeletal and connective tissue disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	297
30: REAL JP - adverse events by system organ class - injury, poisoning and procedural complications - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	297
31: REAL JP - adverse events by system organ class - skin and subcutaneous tissue disorder - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	298
32: REAL JP - adverse events by system organ class - respiratory, thoracic and mediastinal disorders - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	298
33: REAL JP - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	299
34: REAL JP - adverse events by preferred term - rash - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	299
35: REAL JP - severe adverse events by system organ class - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	300
36: REAL JP - serious adverse events by system organ class - analysis of 2x2 tables - safety analysis set .....	300
37: REAL JP - adverse events leading to treatment discontinuation by system organ class and preferred term - overview - safety analysis set .....	300
38: REAL JP - injection site reactions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set.....	301
39: REAL JP - TSQM-9 - response rates - full analysis set .....	302
40: REAL JP - TSQM-9 - response rates - subjects still remaining in the study (at respective timepoint) - full analysis set.....	303

**AMNOG part B AGHD****1: REAL JP - subgroup category by treatment - all randomised subjects**

	somapacitan N	Norditropin N	Total N
Total number of subjects	46	16	62
Sex	46	16	62
Female	22	7	29
Male	24	9	33
Sex and oral estrogen	46	16	62
Female, on oral estrogen	4	0	4
Female, not on oral estrogen	18	7	25
Male	24	9	33
Age group	46	16	62
Age group <= 60 years	29	12	41
Age group > 60 years	17	4	21
Growth hormone onset	46	16	62
Childhood	9	2	11
Adulthood	37	14	51

N: Number of subjects

nn8640/nn8640-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:15 - ts1subgroup.sas/ts1subgroupprjp.txt

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

**2: REAL JP - total adipose tissue (TAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set**

	somapacitan					Norditropin					somapacitan vs. Norditropin				
	N	N base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	46	46 (100)	43 (93.5)	347.99 (220)	313.50 (179)	-6.44 (7.8)	16	16 (100)	14 (87.5)	276.49 (111)	271.54 (74.3)	5.96 (13.3)	-12.40 [-43.51;18.71] 0.4281	-0.27 [-0.87;0.34]	
Sex															0.5521
Female	22	22 (100)	22 (100)	304.65 (161)	293.99 (153)	-10.73 (9.1)	7	7 (100)	6 (85.7)	306.53 (133)	271.15 (64.9)	11.62 (16.2)	-22.36 [-60.70;15.99] 0.2411	-0.53 [-1.45;0.38]	
Male	24	24 (100)	21 (87.5)	387.72 (261)	333.93 (205)	-3.16 (12.6)	9	9 (100)	8 (88.9)	253.12 (91.9)	271.84 (85.1)	3.34 (21.0)	-6.50 [-57.48;44.47] 0.7960	-0.10 [-0.91;0.72]	
Sex and oral estrogen															0.5665
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	324.80 (170)	313.88 (162)	-10.62 (10.9)	7	7 (100)	6 (85.7)	306.53 (133)	271.15 (64.9)	10.61 (17.6)	-21.23 [-64.40;21.93] 0.3180	-0.50 [-1.43;0.44]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	213.95 (54.5)	204.48 (51.7)										
Male	24	24 (100)	21 (87.5)	387.72 (261)	333.93 (205)	-3.16 (12.6)	9	9 (100)	8 (88.9)	253.12 (91.9)	271.84 (85.1)	3.34 (21.0)	-6.50 [-57.48;44.47] 0.7960	-0.10 [-0.91;0.72]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean  
 Mean: observed arithmetic mean.  
 Change from baseline in total adipose tissue (TAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.  
 Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.  
 p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:04 = tconrjp.sas/tcontat.txt

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

REAL JP - total adipose tissue (TAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set

	somapacitan						Norditropin						somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Age															0.8981
<= 60 years	29	29 (100)	27 (93.1)	332.77 (199)	298.32 (144)	-9.93 (7.8)	12	12 (100)	11 (91.7)	241.36 (69.2)	255.83 (69.2)	4.09 (12.4)	-14.02 [-44.41;16.37] 0.3557	-0.34 [-1.05;0.36]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	373.95 (256)	339.11 (231)	-2.36 (18.0)	4	4 (100)	3 (75.0)	381.88 (157)	329.17 (74.8)	19.57 (37.4)	-21.93 [-110.2;66.33] 0.6055	-0.27 [-1.50;0.97]	
GHD Onset															0.6740
Adulthood	37	37 (100)	34 (91.9)	359.92 (234)	315.87 (190)	-9.35 (9.0)	14	14 (100)	12 (85.7)	272.74 (119)	266.09 (79.2)	6.59 (14.7)	-15.94 [-50.83;18.94] 0.3626	-0.33 [-0.99;0.33]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	298.93 (152)	304.52 (143)	5.32 (16.2)	2	2 (100)	2 (100)	302.75 (29.9)	304.25 (19.7)	2.70 (34.4)	2.62 [-87.30;92.54] 0.9469	0.08 [-1.45;1.61]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean

Mean: observed arithmetic mean.

Change from baseline in total adipose tissue (TAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.

Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:04 - tconrjp.sas/tcontat.txt

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

**3: REAL JP - subcutaneous adipose tissue (SAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set**

	somapacitan						Norditropin						somapacitan vs. Norditropin		
	N	N base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	46	46 (100)	43 (93.5)	238.75 (167)	212.25 (130)	-4.74 (5.4)	16	16 (100)	14 (87.5)	185.92 (79.4)	183.34 (50.7)	6.05 (9.2)	-10.79 [-32.37;10.79] 0.3210	-0.31 [-0.92;0.29]	
Sex															0.5696
Female	22	22 (100)	22 (100)	210.51 (112)	201.62 (114)	-8.88 (8.6)	7	7 (100)	6 (85.7)	208.93 (99.2)	184.15 (46.8)	8.36 (15.2)	-17.23 [-53.16;18.69] 0.3326	-0.46 [-1.37;0.45]	
Male	24	24 (100)	21 (87.5)	264.64 (204)	223.39 (147)	-1.38 (7.1)	9	9 (100)	8 (88.9)	168.02 (60.1)	182.73 (56.6)	5.37 (11.8)	-6.75 [-35.19;21.70] 0.6314	-0.15 [-0.97;0.67]	
Sex and oral estrogen															0.6051
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	223.19 (118)	215.06 (120)	-7.90 (10.2)	7	7 (100)	6 (85.7)	208.93 (99.2)	184.15 (46.8)	7.80 (16.5)	-15.70 [-56.13;24.73] 0.4284	-0.40 [-1.34;0.53]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	153.45 (54.0)	141.15 (46.6)										
Male	24	24 (100)	21 (87.5)	264.64 (204)	223.39 (147)	-1.38 (7.1)	9	9 (100)	8 (88.9)	168.02 (60.1)	182.73 (56.6)	5.37 (11.8)	-6.75 [-35.19;21.70] 0.6314	-0.15 [-0.97;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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean  
 Mean: observed arithmetic mean.  
 Change from baseline in subcutaneous adipose tissue (SAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.  
 Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.  
 p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:04 = tconrjp.sas/tconsat.txt

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

REAL JP - subcutaneous adipose tissue (SAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set

	somapacitan						Norditropin						somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Age															0.9752
<= 60 years	29	29 (100)	27 (93.1)	243.71 (170)	213.66 (115)	-7.45 (6.9)	12	12 (100)	11 (91.7)	160.78 (50.5)	172.21 (47.6)	5.01 (11.0)	-12.46 [-39.27;14.35] 0.3523	-0.33 [-1.04;0.37]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	230.29 (166)	209.88 (156)	-1.45 (9.4)	4	4 (100)	3 (75.0)	261.35 (110)	224.13 (46.9)	14.75 (19.5)	-16.19 [-62.26;29.87] 0.4669	-0.36 [-1.59;0.88]	
GHD Onset															0.4960
Adulthood	37	37 (100)	34 (91.9)	241.58 (178)	207.43 (133)	-6.71 (5.8)	14	14 (100)	12 (85.7)	181.14 (84.0)	178.04 (53.1)	7.49 (9.5)	-14.20 [-36.65;8.25] 0.2096	-0.43 [-1.10;0.23]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	227.11 (120)	230.48 (124)	3.32 (16.6)	2	2 (100)	2 (100)	219.40 (12.9)	215.10 (4.0)	-4.09 (35.1)	7.41 [-84.46;99.28] 0.8541	0.16 [-1.38;1.69]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean

Mean: observed arithmetic mean.

Change from baseline in subcutaneous adipose tissue (SAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.

Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/ghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:04 - tconrjp.sas/tconsat.txt

**4: REAL JP - intra-abdominal or visceral adipose tissue (VAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set**

	somapacitan						Norditropin						somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
All subjects (total)	46	46 (100)	45 (97.8)	109.24 (77.2)	100.98 (66.5)	-2.26 (3.8)	16	16 (100)	14 (87.5)	90.57 (39.0)	88.21 (30.0)	-0.28 (6.6)	-1.97 [-17.28;13.33] 0.7973	-0.12 [-0.72;0.48]	
Sex															0.7060
Female	22	22 (100)	22 (100)	94.14 (59.3)	92.37 (49.9)	-1.92 (3.3)	7	7 (100)	6 (85.7)	97.60 (44.6)	87.00 (31.4)	3.46 (5.9)	-5.38 [-19.44;8.67] 0.4374	-0.28 [-1.18;0.63]	
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	123.08 (89.7)	109.21 (79.6)	-2.97 (6.8)	9	9 (100)	8 (88.9)	85.10 (35.8)	89.11 (31.1)	-2.12 (11.2)	-0.85 [-28.02;26.33] 0.9497	-0.06 [-0.86;0.75]	
Sex and oral estrogen															0.6953
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	101.61 (63.3)	98.82 (52.8)	-2.60 (3.9)	7	7 (100)	6 (85.7)	97.60 (44.6)	87.00 (31.4)	2.51 (6.3)	-5.12 [-20.64;10.41] 0.5007	-0.31 [-1.24;0.62]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	60.50 (6.0)	63.33 (15.2)										
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	123.08 (89.7)	109.21 (79.6)	-2.97 (6.8)	9	9 (100)	8 (88.9)	85.10 (35.8)	89.11 (31.1)	-2.12 (11.2)	-0.85 [-28.02;26.33] 0.9497	-0.06 [-0.86;0.75]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean  
 Mean: observed arithmetic mean.  
 Change from baseline in intra-abdominal or visceral adipose tissue (VAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.  
 Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.  
 p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:05 = tconrjp.sas/tconvat.txt

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

REAL JP - intra-abdominal or visceral adipose tissue (VAT) - statistical analysis - change from baseline to week 52 - full analysis set

	somapacitan						Norditropin						somapacitan vs. Norditropin		
	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	N	N (%) base	N (%) week 52	Mean (SD) base	Mean (SD) week 52	Est. CFB (SE)	ETD [95%-CI] p-value	Hedges' g [95%-CI]	p-value int.
Age															0.9582
<= 60 years	29	29 (100)	29 (100)	89.06 (47.3)	85.39 (38.0)	-3.50 (3.0)	12	12 (100)	11 (91.7)	80.58 (27.8)	83.62 (28.0)	-0.89 (4.7)	-2.61 [-14.10;8.88] 0.6476	-0.16 [-0.85;0.54]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	143.66 (104)	129.23 (94.7)	-0.61 (9.6)	4	4 (100)	3 (75.0)	120.53 (56.4)	105.03 (37.6)	3.53 (20.0)	-4.15 [-51.43;43.13] 0.8548	-0.14 [-1.38;1.09]	
GHD Onset															0.8979
Adulthood	37	37 (100)	36 (97.3)	118.34 (82.0)	107.71 (71.2)	-3.19 (4.6)	14	14 (100)	12 (85.7)	91.60 (41.5)	88.05 (31.9)	-1.56 (7.5)	-1.64 [-19.47;16.20] 0.8543	-0.13 [-0.78;0.53]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	71.82 (36.4)	74.04 (33.4)	1.89 (5.6)	2	2 (100)	2 (100)	83.35 (17.0)	89.15 (23.7)	7.30 (12.0)	-5.42 [-36.85;26.02] 0.6959	-0.21 [-1.74;1.33]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, SD: Standard deviation, SE: Standard error of mean

Mean: observed arithmetic mean.

Change from baseline in intra-abdominal or visceral adipose tissue (VAT) will be analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.

Missing post-baseline were imputed by using the baseline value.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

nn8640/nn8640-summary/ghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:05 - tconrjp.sas/tconvat.txt

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

**5: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52			base	week 52		base	week 52					
All subjects (total)	46	46 (100)	45 (97.8)	45 (100)	61.96 (13.2)	69.38 (14.2)	7.99 (2.0)	16	16 (100)	14 (87.5)	15 (93.3)	61.46 (11.2)	64.68 (12.6)	3.12 (3.6)	4.87 [-3.46;13.20] 0.2462	0.25 [-0.35;0.85]	
Sex																	0.3610
Female	22	22 (100)	22 (100)	22 (100)	58.59 (13.5)	67.42 (13.9)	8.44 (2.8)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	61.90 (14.1)	57.41 (7.6)	-0.66 (5.2)	9.10 [-3.08;21.28] 0.1368	0.60 [-0.32;1.52]	
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	65.05 (12.4)	71.26 (14.6)	7.59 (3.0)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	61.11 (9.2)	70.14 (13.3)	5.95 (5.1)	1.65 [-10.54;13.84] 0.7835	-0.04 [-0.84;0.77]	
Sex and oral estrogen																	0.3048
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	57.72 (14.4)	68.21 (13.2)	9.79 (3.0)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	61.90 (14.1)	57.41 (7.6)	-0.21 (5.0)	10.00 [-2.16;22.16] 0.1019	0.66 [-0.28;1.60]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	62.50 (8.3)	63.89 (18.4)											
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	65.05 (12.4)	71.26 (14.6)	7.59 (3.0)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	61.11 (9.2)	70.14 (13.3)	5.95 (5.1)	1.65 [-10.54;13.84] 0.7835	-0.04 [-0.84;0.77]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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

Mean: observed arithmetic mean.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:06 - tcontsqmrjp.sas/tcontsqm9eff.txt

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

REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52			
Age																	0.6293
<= 60 years	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	59.39 (13.9)	68.39 (15.1)	9.16 (2.8)	12	12 (100)	11 (91.7)	11 (100)	58.80 (11.5)	65.66 (13.6)	5.64 (4.5)	3.52 [-7.30;14.34] 0.5132	0.15 [-0.54;0.84]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	16 (100)	66.34 (10.8)	71.18 (12.7)	5.93 (2.6)	4	4 (100)	3 (75.0)	4 (75.0)	69.44 (5.6)	61.11 (9.6)	-5.37 (5.6)	11.30 [-1.87;24.46] 0.0878	0.91 [-0.35;2.18]	
GHD Onset																	0.5995
Adulthood	37	37 (100)	36 (97.3)	36 (100)	61.56 (14.0)	69.91 (14.7)	8.60 (2.3)	14	14 (100)	12 (85.7)	13 (92.3)	62.70 (11.0)	66.20 (12.2)	4.52 (3.9)	4.08 [-5.11;13.27] 0.3759	0.29 [-0.36;0.95]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	63.58 (9.7)	67.28 (12.6)	5.76 (5.0)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	52.78 (11.8)	55.56 (15.7)	-6.48 (11.2)	12.24 [-17.64;42.12] 0.3650	0.05 [-1.48;1.58]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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  
 Mean: observed arithmetic mean.  
 p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.  
 Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:06 - tcontsqmrjp.sas/tcontsqm9eff.txt

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

**6: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52			
All subjects (total)	46	46 (100)	45 (97.8)	45 (100)	62.32 (13.4)	75.56 (14.0)	14.01 (1.9)	16	16 (100)	14 (87.5)	15 (93.3)	59.38 (10.3)	67.86 (11.8)	7.22 (3.4)	6.79 [-1.04;14.61] 0.0877	0.28 [-0.32;0.89]	
Sex																	0.6339
Female	22	22 (100)	22 (100)	22 (100)	61.62 (15.8)	75.25 (14.7)	14.40 (2.5)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	56.35 (11.8)	67.59 (11.3)	10.47 (4.7)	3.93 [-7.17;15.03] 0.4731	0.11 [-0.80;1.01]	
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	62.96 (11.1)	75.85 (13.6)	13.49 (2.8)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	61.73 (9.0)	68.06 (12.9)	4.96 (4.8)	8.53 [-2.91;19.98] 0.1377	0.38 [-0.43;1.19]	
Sex and oral estrogen																	0.8064
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	61.11 (16.8)	76.54 (14.8)	16.36 (2.5)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	56.35 (11.8)	67.59 (11.3)	10.23 (4.4)	6.13 [-4.42;16.68] 0.2405	0.24 [-0.69;1.16]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	63.89 (11.6)	69.44 (14.7)											
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	62.96 (11.1)	75.85 (13.6)	13.49 (2.8)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	61.73 (9.0)	68.06 (12.9)	4.96 (4.8)	8.53 [-2.91;19.98] 0.1377	0.38 [-0.43;1.19]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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

Mean: observed arithmetic mean.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:06 - tcontsqmrjp.sas/tcontsqm9con.txt

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

REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52			
Age																	0.8235
<= 60 years	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	59.39 (12.4)	73.75 (14.3)	14.81 (2.6)	12	12 (100)	11 (91.7)	11 (100)	58.80 (11.7)	67.17 (13.0)	7.42 (4.2)	7.39 [-2.56;17.33] 0.1407	0.34 [-0.36;1.04]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	16 (100)	67.32 (13.9)	78.82 (13.2)	12.56 (2.9)	4	4 (100)	3 (75.0)	4 (75.0)	61.11 (4.5)	70.37 (6.4)	6.19 (6.4)	6.38 [-8.62;21.38] 0.3805	0.14 [-1.10;1.37]	
GHD Onset																	0.6317
Adulthood	37	37 (100)	36 (97.3)	36 (100)	62.91 (13.7)	77.47 (14.2)	15.21 (2.2)	14	14 (100)	12 (85.7)	13 (92.3)	59.92 (10.9)	69.91 (10.4)	9.44 (3.8)	5.76 [-3.08;14.61] 0.1961	0.27 [-0.39;0.93]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	59.88 (12.7)	67.90 (10.3)	8.65 (4.0)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	55.56 (0.0)	55.56 (15.7)	-2.81 (8.4)	11.46 [-10.67;33.60] 0.2603	0.52 [-1.03;2.07]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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  
 Mean: observed arithmetic mean.  
 p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.  
 Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/ghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:06 - tcontsqm9con.txt

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

**7: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52			
All subjects (total)	46	46 (100)	45 (97.8)	45 (100)	63.98 (14.5)	73.65 (14.4)	10.07 (2.0)	16	16 (100)	14 (87.5)	15 (93.3)	63.84 (16.0)	66.33 (14.9)	3.18 (3.5)	6.88 [-1.08;14.85] 0.0890	0.44 [-0.17;1.04]	
Sex																	0.2698
Female	22	22 (100)	22 (100)	22 (100)	64.29 (13.8)	75.65 (12.8)	12.09 (2.4)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	60.20 (14.2)	59.52 (11.7)	-0.06 (4.6)	12.14 [1.34;22.95] 0.0290	0.62 [-0.30;1.54]	
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	63.69 (15.5)	71.74 (15.9)	8.07 (3.1)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	66.67 (17.5)	71.43 (15.7)	5.37 (5.2)	2.70 [-9.81;15.21] 0.6612	0.29 [-0.52;1.09]	
Sex and oral estrogen																	0.2135
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	64.29 (14.5)	76.19 (11.7)	12.98 (2.6)	7	7 (100)	6 (85.7)	7 (85.7)	60.20 (14.2)	59.52 (11.7)	-0.76 (4.5)	13.74 [2.97;24.51] 0.0149	0.62 [-0.32;1.56]	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	64.29 (11.7)	73.21 (18.8)											
Male	24	24 (100)	23 (95.8)	23 (100)	63.69 (15.5)	71.74 (15.9)	8.07 (3.1)	9	9 (100)	8 (88.9)	8 (100)	66.67 (17.5)	71.43 (15.7)	5.37 (5.2)	2.70 [-9.81;15.21] 0.6612	0.29 [-0.52;1.09]	

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 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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  
Mean: observed arithmetic mean.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:07 - tcontsqmrjp.sas/tcontsqm9gls.txt

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

REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - statistical analysis - change from baseline to week 52 - 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.
	base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52		base	week 52			
Age																	0.8639
<= 60 years	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	62.32 (15.4)	73.65 (15.0)	11.48 (2.6)	12	12 (100)	11 (91.7)	11 (100)	62.50 (17.3)	67.53 (15.1)	4.16 (4.2)	7.32 [-2.81;17.45] 0.1515	0.39 [-0.31;1.08]	
> 60 years	17	17 (100)	16 (94.1)	16 (100)	66.81 (12.9)	73.66 (13.7)	7.60 (2.7)	4	4 (100)	3 (75.0)	4 (75.0)	67.86 (12.4)	61.90 (16.5)	-1.18 (6.3)	8.78 [-5.97;23.53] 0.2238	0.80 [-0.46;2.06]	
GHD Onset																	0.7067
Adulthood	37	37 (100)	36 (97.3)	36 (100)	64.48 (14.7)	75.20 (14.8)	10.88 (2.3)	14	14 (100)	12 (85.7)	13 (92.3)	65.31 (16.1)	68.45 (14.4)	4.68 (4.0)	6.20 [-3.03;15.43] 0.1832	0.45 [-0.21;1.11]	
Childhood	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	61.90 (14.3)	67.46 (11.4)	6.21 (3.4)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	53.57 (15.2)	53.57 (15.2)	-2.95 (7.4)	9.16 [-10.20;28.52] 0.3000	0.46 [-1.08;2.00]	

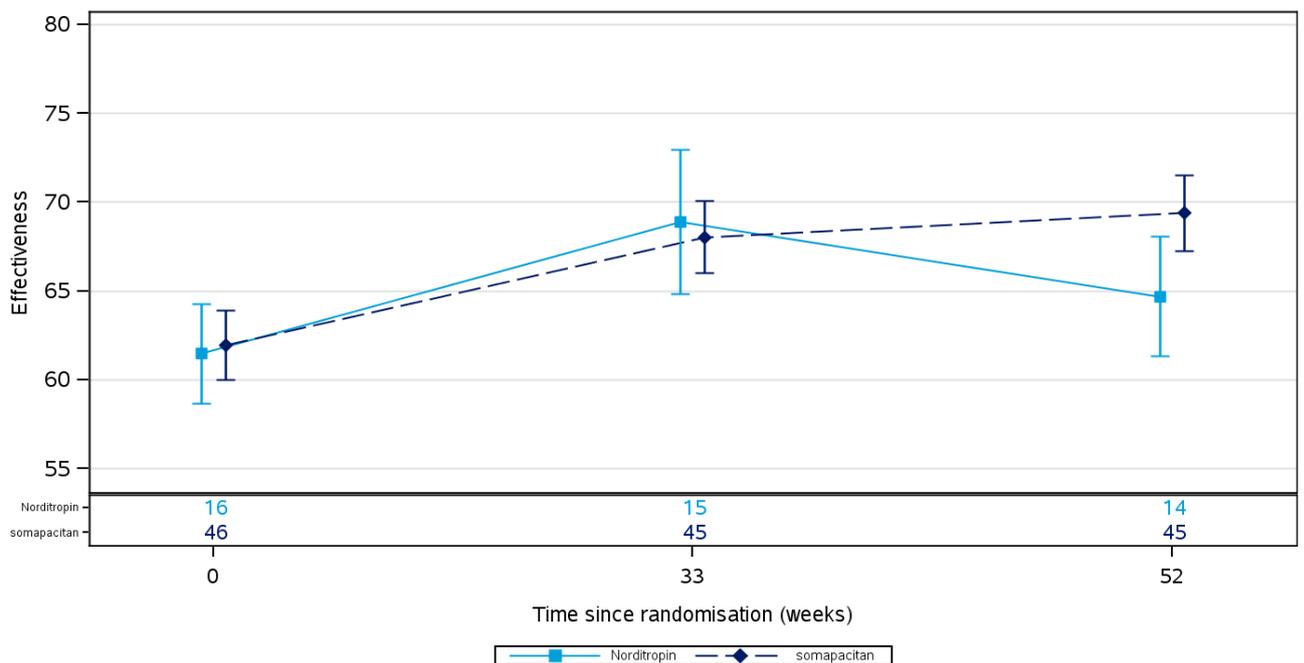
N: Number of subjects in the analysis set, N base: Number of subjects with an observation at baseline, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), p-value interaction: 2-sided p-value for test of treatment by subgroup interaction (F-test), \*: p-value interaction <0.05, Base: Baseline, CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, Est. CFB: Estimated change from baseline, 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  
 Mean: observed arithmetic mean.

p-value: p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.

Change from baseline in TSQM-9 scores at week 32 and 52 measurements will be analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor.

nn8640/nn8640-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
 08SEP2023:16:52:07 - tcontsqmrjp.sas/tcontsqm9gls.txt

**8: REAL JP - TSQM-9 by visit - effectiveness scores - mean plot - full analysis set**



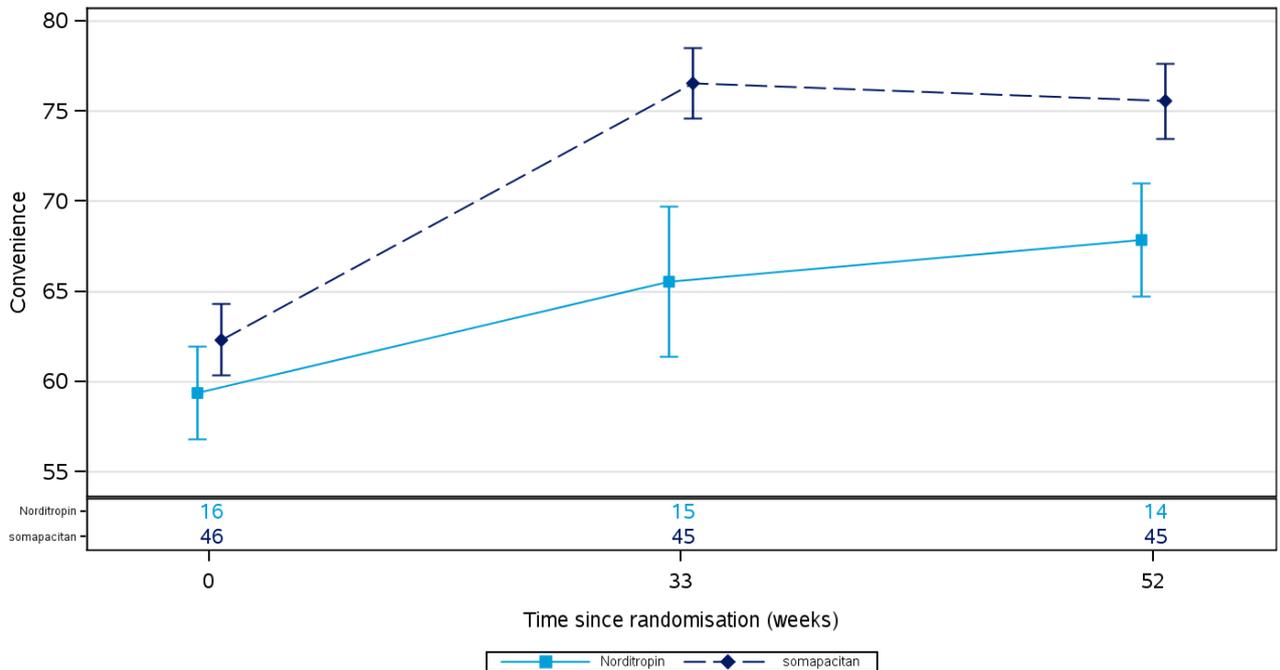
Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

nm8640/nm8640-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023.16:51:41 - fmeanplot.sas/fqstsqrmeffectmeanfas.png

**9: REAL JP - TSQM-9 by visit - convenience scores - mean plot - full analysis set**



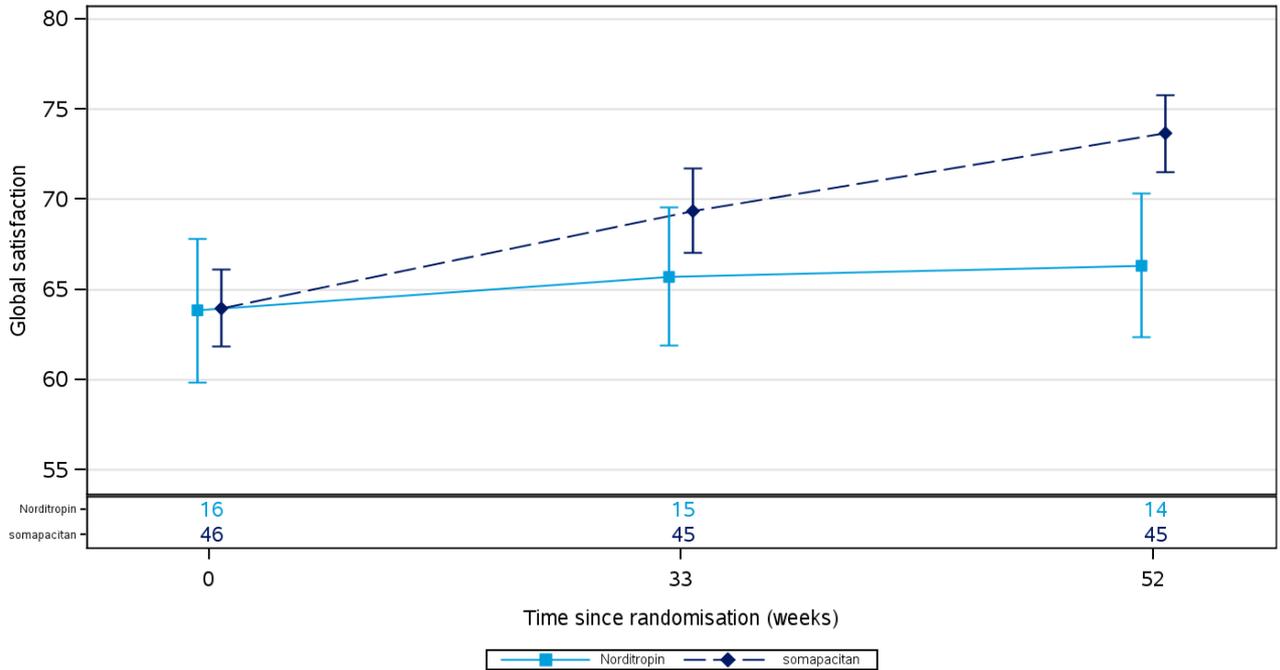
Error bars: +/- Standard error (mean)

Observed data.

Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

nn8640/mn8640-summary/agh�\_ammog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023 16:51:48 - tmeanplot.sas/rqstsqmconvmeantaf.png

**10: REAL JP - TSQM-9 by visit - global satisfaction scores - 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.

nn8640/nn8640-summary/aghid\_ammog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023 16:51:49 - fmeanplot.sas/tqstsqmglobsatmeanfas.png

**11: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	46	12 (26.1)	12	16	3 (18.8)	3	1.39 [0.45;4.31]	1.53 [0.37;6.31]	7.34 [-15.61;30.29]	0.7272*	0.8577
Sex											
Female	22	4 (18.2)	4	7	1 (14.3)	1	1.27 [0.17;9.59]	1.33 [0.12;14.38]	3.90 [-26.63;34.42]	0.8785*	
Male	24	8 (33.3)	8	9	2 (22.2)	2	1.50 [0.39;5.77]	1.75 [0.29;10.44]	11.11 [-21.96;44.18]	0.7308*	
Sex and Oral estrogen											0.8072
Female, not on oral estrogen	18	3 (16.7)	3	7	1 (14.3)	1	1.17 [0.14;9.41]	1.20 [0.10;13.95]	2.38 [-28.74;33.50]	0.9663*	
Female, on oral estrogen	4	1 (25.0)	1	0	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	8 (33.3)	8	9	2 (22.2)	2	1.50 [0.39;5.77]	1.75 [0.29;10.44]	11.11 [-21.96;44.18]	0.7308*	
Age group											0.3319
<= 60 years	29	8 (27.6)	8	12	3 (25.0)	3	1.10 [0.35;3.46]	1.14 [0.25;5.33]	2.59 [-26.82;31.99]	0.8974*	
> 60 years	17	4 (23.5)	4	4	0	0	2.50 [0.16;39.05]	3.00 [0.13;67.29]	23.53 [3.37;43.69]	0.3519*	
GHD Onset											0.2370
Adulthood	37	10 (27.0)	10	14	2 (14.3)	2	1.89 [0.47;7.58]	2.22 [0.42;11.73]	12.74 [-10.51;36.00]	0.3906*	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:57 - tbinrjp.sas/tbintsqmeffresponderimp.txt

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
Childhood	9	2 (22.2)	2	2	1 (50.0)	1	0.44 [0.07;2.82]	0.29 [0.01;6.91]	-27.78 [-100.0;46.65]	0.5598 $\pi$

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\pi$ : Barnard's unconditional test,  $\pi\pi$ : Fisher's exact 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-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:57 - tbinrjp.sas/tbintsqmeffresponderimp.txt

**12: REAL JP - TSQM-9 - effectiveness scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	46	3 (6.5)	3	16	3 (18.8)	3	0.35 [0.08;1.55]	0.30 [0.05;1.68]	-12.23 [-32.64;8.18]	0.1693*	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:57 - tbinrjp.sas/tbintsqmeffresponderwors.txt

**13: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	46	21 (45.7)	21	16	2 (12.5)	2	3.65 [0.96;13.87]	5.88 [1.20;28.87]	33.15 [11.48;54.83]	0.0221 $\alpha$	
Sex											0.9761
Female	22	11 (50.0)	11	7	1 (14.3)	1	3.50 [0.54;22.53]	6.00 [0.62;58.43]	35.71 [2.42;69.01]	0.1151 $\alpha$	
Male	24	10 (41.7)	10	9	1 (11.1)	1	3.75 [0.56;25.26]	5.71 [0.61;53.23]	30.56 [2.08;59.03]	0.1274 $\alpha$	
Sex and Oral estrogen											0.8681
Female, not on oral estrogen	18	10 (55.6)	10	7	1 (14.3)	1	3.89 [0.60;25.01]	7.50 [0.74;75.72]	41.27 [6.64;75.90]	0.0762 $\alpha$	
Female, on oral estrogen	4	1 (25.0)	1	0	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	10 (41.7)	10	9	1 (11.1)	1	3.75 [0.56;25.26]	5.71 [0.61;53.23]	30.56 [2.08;59.03]	0.1274 $\alpha$	
Age group											0.5225
<= 60 years	29	15 (51.7)	15	12	2 (16.7)	2	3.10 [0.83;11.54]	5.36 [0.99;28.86]	35.06 [7.21;62.90]	0.0445 $\alpha$	
> 60 years	17	6 (35.3)	6	4	0	0	3.61 [0.24;53.75]	5.09 [0.23;110.24]	35.29 [12.58;58.01]	0.2060 $\alpha$	
GHD Onset											0.5824
Adulthood	37	17 (45.9)	17	14	2 (14.3)	2	3.22 [0.85;12.16]	5.10 [1.00;26.05]	31.66 [7.29;56.03]	0.0410 $\alpha$	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:58 - tbinrjp.sas/tbintsqmconresponderimp.txt

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. Bedeutsamem Zusatznutzen

REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
Childhood	9	4 (44.4)	4	2	0	0	2.70 [0.20;37.14]	4.09 [0.15;108.94]	44.44 [11.98;76.91]	0.3926*

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/aghd\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:58 - tbinrjp.sas/tbintsqmconresponderimp.txt

**14: REAL JP - TSQM-9 - convenience scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	46	0	0	16	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:58 - tbinrjp.sas/tbintsqmconresponderwors.txt

**15: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - responder analysis - improving - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.	
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]		
All subjects (total)	46	13 (28.3)	13	16	2 (12.5)	2	2.26 [0.57;8.95]	2.76 [0.55;13.86]	15.76 [-5.02;36.54]	0.2194*	
Age group											0.5709
<= 60 years	29	10 (34.5)	10	12	2 (16.7)	2	2.07 [0.53;8.07]	2.63 [0.48;14.41]	17.82 [-9.46;45.09]	0.3112*	
> 60 years	17	3 (17.6)	3	4	0	0	1.94 [0.12;31.74]	2.17 [0.09;50.51]	17.65 [-0.47;35.77]	0.4762*	
GHD Onset											0.7683
Adulthood	37	12 (32.4)	12	14	2 (14.3)	2	2.27 [0.58;8.89]	2.88 [0.55;14.96]	18.15 [-5.59;41.88]	0.2112*	
Childhood	9	1 (11.1)	1	2	0	0	0.90 [0.05;16.84]	0.88 [0.03;29.15]	11.11 [-9.42;31.64]	0.8304*	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:58 - tbinrjp.sas/tbintsqmglosatresponderimp.txt

**16: REAL JP - TSQM-9 - global satisfaction scores - responder analysis - worsening - week 52 - full analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	46	1 (2.2)	1	16	1 (6.3)	1	0.35 [0.02;5.24]	0.33 [0.02;5.66]	-4.08 [-16.66;8.51]	0.5517*	

N: Number of subjects, N base: Number of subjects with an observation at baseline, E: Number of events, N week 52: Number of subjects with an observation at visit 15 (week 52), %: proportion of responders, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: number of responders at week 52, not est.: not estimated  
\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:58 - tbinrjp.sas/tbintsqmglosatresponderwors.txt

**17: REAL JP - adverse events - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.	
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]		
All subjects (total)	46	43 (93.5)	145	16	11 (68.8)	47	1.36 [0.97;1.91]	6.52 [1.35;31.54]	24.73 [0.92;48.53]	0.0114*	
Sex											not est.
Female	22	22 (100)	96	7	7 (100)	21	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	21 (87.5)	49	9	4 (44.4)	26	1.97 [0.93;4.15]	8.75 [1.47;52.23]	43.06 [8.00;78.11]	0.0096*	
Sex and Oral estrogen											not est.
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	81	7	7 (100)	21	not est.	not est.	not est.	not est.	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	15	0	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	21 (87.5)	49	9	4 (44.4)	26	1.97 [0.93;4.15]	8.75 [1.47;52.23]	43.06 [8.00;78.11]	0.0096*	
Age group											0.3330
<= 60 years	29	28 (96.6)	107	12	8 (66.7)	28	1.45 [0.97;2.17]	14.00 [1.36;143.59]	29.89 [2.40;57.37]	0.0107*	
> 60 years	17	15 (88.2)	38	4	3 (75.0)	19	1.18 [0.65;2.13]	2.50 [0.17;37.26]	13.24 [-31.88;58.35]	0.6889*	
GHD Onset											0.9467
Adulthood	37	35 (94.6)	118	14	10 (71.4)	43	1.32 [0.94;1.86]	7.00 [1.11;43.95]	23.17 [-1.59;47.93]	0.0254*	
Childhood	9	8 (88.9)	27	2	1 (50.0)	4	1.78 [0.44;7.25]	8.00 [0.25;255.75]	38.89 [-33.38;100.00]	0.2695*	

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_ammog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:55 - tbinrjp.sas/tbinaerjp.txt

**18: REAL JP - adverse events - mild or moderate - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	46	43 (93.5)	145	16	11 (68.8)	47	1.36 [0.97;1.91]	6.52 [1.35;31.54]	24.73 [0.92;48.53]	0.0114*	
Sex											not est.
Female	22	22 (100)	96	7	7 (100)	21	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	21 (87.5)	49	9	4 (44.4)	26	1.97 [0.93;4.15]	8.75 [1.47;52.23]	43.06 [8.00;78.11]	0.0096*	
Sex and Oral estrogen											not est.
Female, not on oral estrogen	18	18 (100)	81	7	7 (100)	21	not est.	not est.	not est.	not est.	
Female, on oral estrogen	4	4 (100)	15	0	0	0	not est.	not est.	not est.	not est.	
Male	24	21 (87.5)	49	9	4 (44.4)	26	1.97 [0.93;4.15]	8.75 [1.47;52.23]	43.06 [8.00;78.11]	0.0096*	
Age group											0.3330
<= 60 years	29	28 (96.6)	107	12	8 (66.7)	28	1.45 [0.97;2.17]	14.00 [1.36;143.59]	29.89 [2.40;57.37]	0.0107*	
> 60 years	17	15 (88.2)	38	4	3 (75.0)	19	1.18 [0.65;2.13]	2.50 [0.17;37.26]	13.24 [-31.88;58.35]	0.6889*	
GHD Onset											0.9467
Adulthood	37	35 (94.6)	118	14	10 (71.4)	43	1.32 [0.94;1.86]	7.00 [1.11;43.95]	23.17 [-1.59;47.93]	0.0254*	
Childhood	9	8 (88.9)	27	2	1 (50.0)	4	1.78 [0.44;7.25]	8.00 [0.25;255.75]	38.89 [-33.38;100.00]	0.2695*	

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:55 - tbinrjp.sas/tbinaemilmoldjp.txt

**19: REAL JP - adverse events - severe - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p-value int.
All subjects (total)	46	0	0	16	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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:55 - tbinrjp.sas/tbinaesevjp.txt

**20: REAL JP - adverse event - probably or possibly treatment related - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
All subjects (total)	46	7 (15.2)	12	16	3 (18.8)	9	0.81 [0.24;2.77]	0.78 [0.18;3.45]	-3.53 [-25.29;18.23]	0.7543*

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:55 - tbinrjp.sas/tbinaeposjp.txt

**21: REAL JP - serious adverse events - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
All subjects (total)	46	4 (8.7)	4	16	0	0	3.26 [0.18;57.33]	3.49 [0.18;68.55]	8.70 [0.55;16.84]	0.2517*

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:56 - tbinrjp.sas/tbinaeserjp.txt

**22: REAL JP - serious adverse event - probably or possibly treatment related - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
All subjects (total)	46	0	0	16	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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:56 - tbinrjp.sas/tbinaesaeposprojp.txt

**23: REAL JP - adverse events leading to treatment discontinuation - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin				p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	
All subjects (total)	46	0	0	16	1 (6.3)	1	0.12 [0.01;2.82]	0.11 [0.00;2.87]	-6.25 [-18.11;5.61]	0.1111*	

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:56 - tbinrjp.sas/tbinaediscjp.txt

**24: REAL JP - adverse events leading to death - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
All subjects (total)	46	0	0	16	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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:56 - tbinrjp.sas/tbinaedeathjp.txt

**25: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	32	69.6	67	16	8	50.0	16	1.39 [0.82;2.35]	2.29 [0.71;7.32]	19.57 [-8.3;47.4]	0.1721 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:00 - tbinsocptrj $\bar{p}$ .sas/tbina $\bar{e}$ s $\bar{o}$ c $\bar{g}$ asrj $\bar{p}$ .txt

**26: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	11	23.9	19	16	1	6.3	3	3.83 [0.54;27.3]	4.71 [0.56;39.9]	17.66 [0.56;34.8]	0.1343 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:00 - tbinsocptrj $\bar{p}$ .sas/tbina $\bar{e}$ s $\bar{o}$ c $\bar{g}$ asrj $\bar{p}$ .txt

**27: REAL JP - adverse events by system organ class - general disorders and administration site conditions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

	somapacitan				Norditropin				somapacitan vs. Norditropin			
	N	n	%	E	N	n	%	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	6	13.0	6	16	2	12.5	4	1.04 [0.23;4.66]	1.05 [0.19;5.82]	0.54 [ -18;19.4]	0.9991 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:00 - tbinsocptrj $\bar{p}$ .sas/tbina $\bar{e}$ s $\bar{o}$ cgenrj $\bar{p}$ .txt

**28: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	7	15.2	8	16	2	12.5	3	1.22 [0.28;5.27]	1.26 [0.23;6.78]	2.72 [ -17;22.0]	0.8709 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:01 - tbinsocptrj $\bar{p}$ .sas/tbina $\bar{e}$ s $\bar{o}$ c $\bar{n}$ errj $\bar{p}$ .txt

**29: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	11	23.9	14	16	3	18.8	4	1.28 [0.41;4.00]	1.36 [0.33;5.67]	5.16 [ -18;27.9]	0.7379 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:01 - tbinsocptrjp.sas/tbinaesocmuscrjp.txt

**30: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	7	15.2	8	16	2	12.5	2	1.22 [0.28;5.27]	1.26 [0.23;6.78]	2.72 [ -17;22.0]	0.8709 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:01 - tbinsocptrjp.sas/tbinaesocinjrjp.txt

**31: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	4	8.7	4	16	5	31.3	6	0.28 [0.09;0.91]	0.21 [0.05;0.91]	-22.55 [ -47;1.57]	0.0300 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:01 - tbinsocptrjp.sas/tbinaesocskinrjp.txt

**32: REAL JP - 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	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	2	4.3	3	16	3	18.8	6	0.23 [0.04;1.26]	0.20 [0.03;1.31]	-14.40 [ -34;5.61]	0.0723 $\alpha$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\alpha$ : Barnard's unconditional test,  $\alpha\alpha$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:02 - tbinsocptrjp.sas/tbinaesocresrjp.txt

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

**33: REAL JP - adverse events by preferred term - nasopharyngitis - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

	somapacitan				Norditropin				somapacitan vs. Norditropin			
	N	n	%	E	N	n	%	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	22	47.8	46	16	5	31.3	9	1.53 [0.70;3.36]	2.02 [0.60;6.73]	16.58 [ -10;43.5]	0.2789 $\mu$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\mu$ : Barnard's unconditional test,  $\mu\mu$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:02 - tbinsocptrjp.sas/tbinaēptnasrjp.txt

**34: REAL JP - adverse events by preferred term - rash - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

	somapacitan				Norditropin				somapacitan vs. Norditropin			
	N	n	%	E	N	n	%	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value
All subjects (total)	46	0	0.0	0	16	3	18.8	3	0.05 [0.00;0.95]	0.04 [0.00;0.85]	-18.75 [ -38;0.37]	0.0044 $\mu$

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table ( $\mu$ : Barnard's unconditional test,  $\mu\mu$ : Fisher's exact 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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:02 - tbinsocptrjp.sas/tbinaēptrashrjp.txt

**35: REAL JP - severe adverse events by system organ class - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:03 - tbinsocptrjp.sas/tbinaēsevsocrjp.txt

**36: REAL JP - serious adverse events by system organ class - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:03 - tbinsocptrjp.sas/tbinaēsersocrjp.txt

**37: REAL JP - 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	16				46			
Observation Time (years)	15.5				46.4			
All adverse events	1	( 6.3)	1	6.5	0			
Metabolism and nutrition disorders	1	( 6.3)	1	6.5	0			
Diabetes mellitus	1	( 6.3)	1	6.5	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-summary/agh�\_āmnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:53 - taesocptrjp.sas/tbinaedisocsocptjp.txt

**38: REAL JP - injection site reactions - analysis of 2x2 tables - safety analysis set**

Subgroup	somapacitan			Norditropin			somapacitan vs. Norditropin			p-value int.
	N	n (%)	E	N	n (%)	E	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	
All subjects (total)	46	1 (2.2)	1	16	1 (6.3)	1	0.35 [0.02;5.24]	0.33 [0.02;5.66]	-4.08 [-16.66;8.51]	0.5517*

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, P-value int.: P-value interaction, RD: Risk difference in percentage points, RR: Relative risk, n: Number of subjects with at least one event, not est.: not estimated

\*: p-value interaction < 0.05.

p-value: unadjusted two-sided p-value for testing proportion difference (RD) from 2x2 contingency table (\*: Barnard's unconditional test, \*\*: Fisher's exact 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-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:51:57 - tbinrjp.sas/tbinaeinjpp.txt

**39: REAL JP - TSQM-9 - response rates - full analysis set**

	Baseline		Week 33		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
TSQM-9 Convenience Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	46	45 (97.8)	46	45 (97.8)
Norditropin	16	16 (100.0)	16	15 (93.8)	16	14 (87.5)
TSQM-9 Effectiveness Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	46	45 (97.8)	46	45 (97.8)
Norditropin	16	16 (100.0)	16	15 (93.8)	16	14 (87.5)
TSQM-9 Satisfaction Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	46	45 (97.8)	46	45 (97.8)
Norditropin	16	16 (100.0)	16	15 (93.8)	16	14 (87.5)

?: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

N: Number of subjects from countries participating in PRO assessment.

nn8640/nn8640-summary/agh�\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:08 - trespraterjp.sas/trespratetsqm9lrjp.txt

**40: REAL JP - TSQM-9 - response rates - subjects still remaining in the study (at respective timepoint) - full analysis set**

	Baseline		Week 33		Week 52	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
TSQM-9 Convenience Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	45	45 (100.0)	45	45 (100.0)
Norditropin	16	16 (100.0)	15	15 (100.0)	15	14 (93.3)
TSQM-9 Effectiveness Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	45	45 (100.0)	45	45 (100.0)
Norditropin	16	16 (100.0)	15	15 (100.0)	15	14 (93.3)
TSQM-9 Satisfaction Score (score)						
somapacitan	46	46 (100.0)	45	45 (100.0)	45	45 (100.0)
Norditropin	16	16 (100.0)	15	15 (100.0)	15	14 (93.3)

#: percentage of subjects contributing to analysis, n: number of subjects contributing to analysis

N: Number of subjects from countries participating in PRO assessment and still remaining in the study (at respective timepoint).

nn8640/nn8640-summary/agh\_d\_amnog\_part\_b\_20230908\_er  
08SEP2023:16:52:08 - trespraterjp.sas/trespratetsqm92rjp.txt