

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Somapacitan

Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	10
2.2.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	11
2.2.2 AWG B: Erwachsene mit GHD.....	19
2.3 Endpunkte	28
2.3.1 Mortalität.....	29
2.3.2 Morbidität.....	30
2.3.3 Lebensqualität	34
2.3.4 Sicherheit	41
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	43
2.4 Statistische Methoden.....	44
2.4.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	44
2.4.2 AWG B: Erwachsene mit GHD.....	46
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	47
2.5.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	47
2.5.2 AWG B: Erwachsene mit GHD.....	48
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	50
3.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	50
3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	50
3.1.2 Mortalität.....	52
3.1.3 Morbidität.....	53
3.1.4 Lebensqualität	54
3.1.5 Sicherheit	55
3.2 AWG B: Erwachsene mit GHD	62
3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	62
3.2.2 Mortalität.....	67
3.2.3 Morbidität.....	67
3.2.4 Lebensqualität	67
3.2.5 Sicherheit	68

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	73
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Somapacitan	73
4.2	AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	74
4.2.1	Design und Methodik der Studien REAL 4 und REAL 3	74
4.2.2	Mortalität.....	76
4.2.3	Morbidität.....	76
4.2.4	Lebensqualität	77
4.2.5	Sicherheit	78
4.3	AWG B: Erwachsene mit GHD	79
4.3.1	Design und Methodik der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP.....	79
4.3.2	Mortalität.....	81
4.3.3	Morbidität.....	81
4.3.4	Lebensqualität	81
4.3.5	Sicherheit.....	82
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung	85
6.1	AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD	86
6.2	AWG B: Erwachsene mit GHD	88
	Referenzen	91
	Anhang	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von Somapacitan	8
Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Studien REAL 3 und REAL 4	11
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie REAL 3	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in den Studien REAL 3 und REAL 4	17
Tabelle 6: Charakterisierung der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP	19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP	27
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)	28
Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)	29
Tabelle 10: Definition der Schweregrade von UE in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)...	41
Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)	43
Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)	43
Tabelle 13: Verzerrungspotential der Studien REAL 3 und REAL 4 bis Woche 52	47
Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien REAL 3 und REAL 4	47
Tabelle 15: Verzerrungspotential der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP	48
Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP	49
Tabelle 17: Allgemeine Angaben; Studien REAL 3 und REAL 4	50
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS	51
Tabelle 19: Veränderung der Körpergröße (z-Score); Studien REAL 3 und REAL 4, FAS	53
Tabelle 20: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung im GHD-CIM ObsRO (Gesamtscore) von ≥ 15 Punkten; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS	54
Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation	56
Tabelle 22: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz ≥ 10 % (bzw. mind. 10 Personen) in einem Studienarm zu Woche 52; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation	57
Tabelle 23: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm zu Woche 156; Studie REAL 3, Sicherheitspopulation	60
Tabelle 24: Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation	61

Tabelle 25: Allgemeine Angaben; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP	62
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, FAS	63
Tabelle 27: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; S tudien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation	66
Tabelle 28: Veränderung im TRIM-AGHD zu Woche 34; S tudie REAL 1, FAS (Datenschnitt: 23.06.2017)	67
Tabelle 29: Veränderung im SF-36 zu Woche 34; Studie REAL 1, FAS (Datenschnitt: 23.06.2017)	68
Tabelle 30: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation	69
Tabelle 31: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) in einem Studienarm; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation	70
Tabelle 32: Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation	72
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien REAL 4 und REAL 3 (AWG A)	86
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)	89
Tabelle 35: Veränderung „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ zu Woche 52; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS	94
Tabelle 36: Titrationsalgorithmus Studie REAL 1	95
Tabelle 37: Titrationsalgorithmus Studien REAL 2 und REAL JP	95
Tabelle 38: Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34; Studie REAL 1, FAS (Datenschnitt: 23.06.2017)	96

Abkürzungsverzeichnis

AGHD	Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (Adult Growth Hormone Deficiency)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DAT	Growth Hormone Device Assessment Tool
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GHD-CIM	Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure
GHD-CTB	Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure
GHD-PTB	Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hGH	humanes Wachstumshormon (human Growth Hormone)
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurement
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ObsRO	Observer-Reported Outcome
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRIM-AGHD	Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Somapacitan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Somapacitan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Somapacitan in seiner Sitzung am 22. Januar 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Oktober 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Februar 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Somapacitan (Sogroya®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [27]:

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)).

Die Bewertung von Somapacitan erfolgt für die pädiatrische Population (AWG A) und die erwachsene Population (AWG B) getrennt.

Die zugelassenen Dosierungen von Somapacitan bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen sind in Tabelle 1 dargestellt. Somapacitan wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht [27].

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von Somapacitan [27]

Pädiatrische GHD-Population¹⁾ (AWG A)	Empfohlene Anfangsdosis
Therapienaive pädiatrische Patienten und pädiatrische Patienten, die von einem anderen Wachstumshormonpräparat wechseln	0,16 mg/kg/Woche
AGHD-Population²⁾ (AWG B)	Empfohlene Anfangsdosis
<i>Therapienaive Patienten</i>	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	1,5 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	2 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1 mg/Woche
<i>Patienten, die von einem täglichen wachstumshormonhaltigen Arzneimittel umgestellt werden</i>	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	2 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	4 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1,5 mg/Woche

¹⁾ Die Somapacitan-Dosis sollte individuell angepasst werden – basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen, Körpergewicht und des IGF-1-Spiegels im Serum. Der durchschnittliche IGF-1-Spiegel (gemessen 4 Tage nach der Injektion) kann als Kontrollwert zur Dosiseinstellung dienen. Dosisanpassungen sollten mit dem Ziel erfolgen, den durchschnittlichen IGF-1-Spiegel (z-Score) in den Normbereich zu bringen, z. B. zwischen + 2 und -2 (bevorzugt nah an 0).

²⁾ Die Somapacitan-Dosis muss individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, die Dosis allmählich, je nach klinischem Ansprechen der Patientin / des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, in Abständen von 2 bis 4 Wochen schrittweise um 0,5 bis 1,5 mg zu erhöhen bis zu einer Dosis von 8 mg Somapacitan pro Woche. Der IGF-1-Spiegel im Serum (Bestimmung 3–4 Tage nach der Dosis) kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für den IGF-1 (z-Score) sollte der obere Normbereich angestrebt werden und 2 (z-Score) nicht überschreiten.

Abkürzungen: AGHD: Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen; AWG: Anwendungsgebiet; GHD: Wachstumshormonmangel; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Somapacitan in der pädiatrischen Population (AWG A)				
REAL 3 (NN8640-4172) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
REAL 4 (NN8640-4263) ²⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studien zum Wirkstoff Somapacitan in der erwachsenen Population (AWG B)				
REAL 1 (NN8640-4054) ²⁾	Ja	Nein ³⁾	Ja	-
REAL 2 (NN8640-4043) ¹⁾	Ja	Nein ³⁾	Ja	-
REAL JP (NN8640-4244) ¹⁾	Ja	Ja ⁴⁾	Ja	-

¹⁾ Supportive Studie gemäß EPAR [9,10].

²⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR [9,10].

³⁾ Der pU zieht die Studien REAL 1 und REAL 2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran, da das Einschlusskriterium hinsichtlich der Prüfintervention von deutlich weniger als 80 % der Interventionsgruppe erfüllt wird [15]. Als Begründung wird dargelegt, dass die patientenindividuelle Dosistitration bis zum Erreichen des altersadjustierten oberen Referenzbereichs von IGF-1 (z-Score) 0 bis +2 oder dem Ablauf von 12 Monaten fortgeführt werden müsse [27]. In der Studie REAL 1 hätten diesbezüglich nur 51,2 % und in der Studie REAL 2 nur 55,7 % der Studienteilnehmenden der Somapacitan-Gruppe den genannten Referenzbereich in der 8-wöchigen Dosistitration der Hauptphase erreicht. Laut Fachinformation kann der IGF-1-Spiegel im Serum (als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden (siehe Tabelle 1) [27] und der Zielbereich für den IGF-1 (z-Score) sollte im Bereich von 0 bis 2 liegen [27]. Die Studien REAL 1 und REAL 2 werden vorliegend zur Nutzenbewertung herangezogen.

⁴⁾ In der Studie REAL JP haben 78,3 % der Studienteilnehmenden der Somapacitan-Gruppe den Zielbereich (0–2) im Rahmen der 20-wöchigen Dosistitration erreicht; inkl. 1 Person, die im weiteren Studienverlauf im Referenzbereich lag (entspricht 80,4 %, IGF-1 (z-Score) > 0).

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Somapacitan herangezogene Unterlagen

- Dossiers des pU zu Somapacitan zu AWG A und AWG B [14,15]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9,10]
- AWG A: Studienbericht, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) der Studien REAL 3 (NN8640-4172) und REAL 4 (NN8640-4263) [24,25,26,28,29]
- AWG B: Studienbericht, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und SAP der Studien REAL 1 (NN8640-4054), REAL 2 (NN8640-4043) und REAL JP (NN8640-4244) [16,17,18,19,20,21,22,23]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Somapacitan für Kinder und Jugendliche mit GHD (AWG A) basiert auf den Studien REAL 3 (NN8640-4172) und REAL 4 (NN8640-4263). Die Studie und die Intervention werden in Kapitel 2.2.1 charakterisiert. Für die Nutzenbewertung von Somapacitan bei Erwachsenen mit GHD (AWG B) werden die Studien REAL 1 (NN8640-4054), REAL 2 (NN8640-4043) und REAL JP (NN8640-4244) herangezogen, welche in Kapitel 2.2.2 beschrieben sind.

2.2.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

Tabelle 3: Charakterisierung der Studien REAL 3 und REAL 4

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
Design und Studienablauf	<p>Die Studie REAL 3 ist eine multinationale, randomisierte, offene¹⁾, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD.²⁾</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somapacitan (0,04 mg/kg/Woche) • Somapacitan (0,08 mg/kg/Woche) • Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) • Somatropin (0,034 mg/kg/Tag) <p>Im Folgenden wird für die Nutzenbewertung nur die Fachinformation-konforme Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan im Vergleich zu Somatropin berücksichtigt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan vs. Rest der Welt) und innerhalb des Merkmals „Rest der Welt“ wurde zudem stratifiziert nach <ul style="list-style-type: none"> ○ Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) ○ Geschlecht (männlich vs. weiblich) <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Hauptphase (26 Wochen, kontrolliert) • Extensionsphase (26 Wochen, kontrolliert) • Sicherheitsextensionsphase (104 Wochen, kontrolliert) • Langzeitsicherheitsextensionsphase (208 Wochen, einarmig) 	<p>Die Studie REAL 4 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die zwei Behandlungsgruppen mit Somapacitan und Somatropin randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan vs. Rest der Welt) • Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 vs. ≥ 7,0 ng/ml) <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Hauptphase (52 Wochen, kontrolliert) • Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen, einarmig)

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Optionale Extension³⁾ • Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsende <p>Die Studie ist noch laufend.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die 52-wöchige kontrollierte Phase, sowie unterstützend die 104-wöchige kontrollierte Sicherheitsextensionsphase (zu Woche 156) herangezogen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Optionale Extension⁴⁾ • Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsende <p>Die Studie ist noch laufend.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die 52-wöchige kontrollierte Phase herangezogen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präpubertäre Kinder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jungen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und ≤ 10 Jahre, Tanner-Stadium 1 für Schamhaare und Hodenvolumen < 4 ml [31]. ○ Mädchen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und ≤ 9 Jahre, Tanner-Stadium 1 für die Brustentwicklung (kein tastbares, glanduläres Brustgewebe) und Schamhaar [31]. • GHD-Diagnose, bestätigt durch 2 verschiedene GH-Stimulationstests mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration von ≤ 7 ng/ml und durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening. Für Kinder mit ≥ 3 Hypophysen-Hormondefiziten ist nur ein GH-Stimulationstest nötig. [NUR FÜR JAPAN: GHD-Diagnose, mittels GH-Stimulationstest mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration bei ≤ 6 ng/ml bestätigt, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening: Für Personen mit intrakranieller organischer Erkrankung oder symptomatischer Hypoglykämie wird nur 1 Test benötigt; für andere Personen werden 2 verschiedene GH-Stimulationstests benötigt] 	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präpubertäre Kinder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jungen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und < 11 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings, Hodenvolumen < 4 ml [31]. ○ Mädchen im Alter ≥ 2 Jahre und 26 Wochen und < 10 Jahre, Tanner-Stadium 1 für die Brustentwicklung (kein tastbares, glanduläres Brustgewebe) [31] • GHD-Diagnose, bestätigt durch 2 verschiedene GH-Stimulationstests mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration von ≤ 10 ng/ml basierend auf dem „WHO International Somapacitan 98/574 Standard“ und durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sollte vor dem Zeitpunkt des Screenings nur 1 GH-Stimulationstest vorliegen, muss zur Bestätigung der GHD-Diagnose ein zweiter, unterschiedlicher GH-Stimulationstest durchgeführt werden. ○ Für Kinder mit mind. 2 weiteren Hypophysen-Hormondefiziten (abgesehen von GHD) ist nur ein GH-Stimulationstest nötig. [NUR FÜR JAPAN: GHD-Diagnose, mittels GH-Stimulationstest mit der höchsten gemessenen GH-Konzentration bei ≤ 6 ng/ml unter Verwendung eines rekombinanten GH-Standards bestätigt, durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening: Für Personen mit intrakranieller organischer Erkrankung oder symptomatischer Hypoglykämie wird nur 1 Test benötigt; für andere Personen werden 2 verschiedene GH-Stimulationstests benötigt]

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige Therapie mit Wachstumshormon und/oder IGF-1. • Körperhöhe mind. 2 SD unterhalb der für das chronologische Alter und Geschlecht adjustierten durchschnittlichen Körpergröße, gemäß den Referenzperzentilen der CDC [13] beim Screening. • Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht oder unterhalb von -0,7 (z-Score) für das chronologische Alter und Geschlecht, gemäß den Standards nach Prader [30], jeweils über eine Zeitspanne von mind. 6 bis max. 18 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings berechnet. • BMI > 5. und < 95. Perzentil entsprechend den Wachstumskurven für BMI-nach-Alter, gemäß CDC [13]. • IGF-1 (z-Score) < -1,0 zum Zeitpunkt des Screenings, im Vergleich zum auf das Alter und Geschlecht normalisierten Bereich. • Knochenalter (Röntgenaufnahme⁵⁾ linke Hand und Handgelenk, zentral geprüft nach dem Atlas von Greulich & Pyle) geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede klinisch signifikante Anomalie, die wahrscheinlich das Wachstum oder die Fähigkeit zur Bewertung des Wachstums im Stehen beeinflusst: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische "Syndrome" hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen. ○ Angeborene Anomalien (die Skelett-Abnormalitäten verursachen). ○ Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige Therapie mit Wachstumshormon oder IGF-1. • Körperhöhe mind. 2 SD unterhalb der für das chronologische Alter und Geschlecht adjustierten durchschnittlichen Körpergröße, gemäß den Referenzperzentilen der CDC [13]. Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb des 25. Perzentils für das chronologische Alter und Geschlecht, gemäß den Standards nach Prader [30], jeweils über eine Zeitspanne von mind. 6 bis max. 18 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings berechnet. • BMI > 5. und < 95. Perzentil entsprechend den Wachstumskurven für BMI-nach-Alter, gemäß CDC [13]. • IGF-1 (z-Score) < -1,0 zum Zeitpunkt des Screenings, im Vergleich zum auf das Alter und Geschlecht normalisierten Bereich. Knochenalter geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings. • Hormonersatztherapien für jeden anderen Hormonmangel müssen adäquat und seit mind. 90 Tagen vor der Randomisierung stabil eingestellt sein. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede klinisch signifikante Anomalie, die wahrscheinlich das Wachstum oder die Fähigkeit zur Bewertung des Wachstums im Stehen beeinflusst: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chromosomale Aneuploidie und signifikante Genmutationen, die medizinische "Syndrome" hervorrufen, welche mit Kleinwuchs einhergehen. ○ Angeborene Anomalien (die Skelett-Abnormalitäten verursachen). ○ Signifikante Wirbelsäulenerkrankungen. ○ Skelettdysplasie in der Familie

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit SGA-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 (z-Score) für das Gestationsalter). • Kinder mit diagnostiziertem Diabetes mellitus oder einem Nüchtern-Plasmaglukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder HbA1c $\geq 6,5$ % zum Screening. • Akute Entzündungskrankheiten, die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung für mehr als 2 aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings erforderten. • Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) mit einer Äquivalenzdosis von > 400 μg/Tag inhaliertem Budesonid, für mehr als 4 aufeinanderfolgende Wochen, innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings benötigen. • Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potentiellen Einfluss auf das Wachstum, bspw., jedoch nicht begrenzt, auf Methylphenidat für die Behandlung der ADHS. • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors. • Schlecht kontrollierte oder nicht kontrollierte Hypophysen-Hormoninsuffizienzen oder primäre Hormondefizienzen anderer Achsen bei Kindern, die < 6 Monate (bei Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie) und < 3 Monate (bei anderen Hormondefizienzen) vor dem Screening eine stabile Ersatztherapie erhalten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit SGA-Erkrankung (Geburtsgewicht und/oder Geburtsgröße < -2 (z-Score) für das Gestationsalter). • Kinder mit diagnostiziertem Diabetes mellitus oder einem Nüchtern-Plasmaglukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder HbA1c $\geq 6,5$ % zum Screening. • Akute Entzündungskrankheiten, die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung für mehr als 2 aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings erforderten. • Kinder, die eine inhalative Glukokortikoid-Therapie (z. B. bei Asthma) mit einer Äquivalenzdosis von > 400 μg/Tag inhaliertem Budesonid, für mehr als 4 aufeinanderfolgende Wochen, innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings benötigen. • Zeitgleiche Verabreichung anderer Behandlungen mit einem potentiellen Einfluss auf das Wachstum, bspw., jedoch nicht begrenzt, auf Methylphenidat für die Behandlung der ADHS. • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer malignen Erkrankung und/oder eines intrakranialen Tumors. • ADHS Diagnose.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 88 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 59 ⁶⁾ Fachinformation-konforme Intervention (Somapacitan): N = 14 Kontrolle (Somatropin): N = 14	Gescreent gesamt: N = 348 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 200 Intervention (Somapacitan): N = 132 Kontrolle (Somatropin): N = 68

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 29 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt: Österreich, Brasilien, Deutschland, Indien, Israel, Japan, Slowenien, Schweden, Türkei, Ukraine, USA.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 23.03.2016 • Letzte Person, letzte Visite: 01.03.2018 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13.04.2018 (geplante Interimsanalyse am Ende der Hauptphase (nach 26 Wochen)) • 12.10.2018 (geplante Interimsanalyse am Ende der Extensionsphase (nach 52 Wochen)) • 11.10.2019 (geplante Interimsanalyse während der Sicherheitsextensionsphase (nach 104 Wochen)) • 09.10.2020 (geplante Interimsanalyse am Ende der Sicherheitsextensionsphase (nach 156 Wochen)) • 19.11.2021 (nicht a priori geplant (nach 208 Wochen)) 	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 86 Studienzentren in 20 Ländern⁷⁾ durchgeführt: Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Lettland, Polen, Russland, Serbien, Slowenien, Spanien, Schweiz, Thailand, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 20.05.2019 • Letzte Person, letzte Visite: 10.11.2021 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 03.12.2021 (geplante Interimsanalyse am Ende der Hauptphase (nach 52 Wochen)) • 22.12.2022 (nicht a priori geplant (nach 104 Wochen))
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße (z-Score) • Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (z-Score) • IGF-1 (z-Score) • IGFBP-3 (z-Score) • Voranschreiten Knochenalter vs. chronologisches Alter • UE, einschl. Reaktionen an der Injektionsstelle • Verschiedene Laborparameter • GHD-CIM ObsRO (TRIM-CGHD-O) 	<p>Primärer Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr).</p> <p>Sekundäre unterstützende Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße (z-Score) • Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (z-Score) • Pharmakodynamik-Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ IGF-1 (z-Score) ○ IGFBP-3 (z-Score) • Knochenalter • UE, einschl. Reaktionen an der Injektionsstelle • Verschiedene Laborparameter

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 3	Beschreibung der Studie REAL 4
	<ul style="list-style-type: none"> • GHD-CTB ObsRO (TB-CGHD-O) • GHD-PTB (TB-CGHD-P) 	<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • GHD-CIM ObsRO (TRIM-CGHD-O) • GHD-CTB ObsRO (TB-CGHD-O) • GHD-PTB (TB-CGHD-P) • G-DAT • GH-PPQ (für Personen, die von Somatropin zu Somapacitan wechseln)

- ¹⁾ Die Studie ist doppelt verblindet für die 3 verschiedenen Somapacitan-Dosierungen, aber offen gegenüber dem aktiv kontrollierten Somatropin-Arm.
- ²⁾ In die Studie REAL 3 wurden 3 Kohorten eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung ist nur Kohorte 1 in den kontrollierten Phasen relevant. In der späteren einarmigen und für die Nutzenbewertung nicht relevanten Studienphase (Langzeitsicherheitsexensionsphase) wurden 2 weitere GHD-Patientenkohorten mit unterschiedlichen Altersgruppen rekrutiert: Kohorte II (Kinder < 2 Jahre und 26 Wochen zum Zeitpunkt des Screenings) und Kohorte III (Mädchen > 9 und ≤ 17 Jahre, Jungen > 10 und ≤ 17 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings).
- ³⁾ Optionale Möglichkeit der Extension der Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens August 2024 (entspricht dem Zeitpunkt der erwarteten Visite zum Behandlungsende für die letzte Person).
- ⁴⁾ Optionale Möglichkeit der Extension der Behandlung mit Somapacitan bis zur Verfügbarkeit von Somapacitan auf Rezept in ihrem Land oder spätestens September 2025.
- ⁵⁾ Eine bereits bestehende Röntgenaufnahme, die innerhalb von 13 Wochen vor dem Screening aufgenommen wurde, kann ebenfalls genutzt werden, sofern eine solche verfügbar ist und die Anforderungen an eine zentral durchgeführte Auswertung erfüllt.
- ⁶⁾ N bezieht sich auf alle Somapacitan-Arme und den Somatropin-Arm.
- ⁷⁾ Studienzentren aus Dänemark und Ungarn waren am Screening beteiligt, jedoch wurden dort keine Patientinnen und Patienten randomisiert.

Abkürzungen: CDC: Centers for Disease Control and Prevention; G-DAT: Growth Hormone Device Assessment Tool; GH: Wachstumshormon; GHD: Wachstumshormonmangel; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; IGFBP-3: Insulinähnliches Wachstumsfaktor-bindendes Protein 3; SD: Standardabweichung; SGA: Small for Gestational Age; TB-CGHD-O: Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer; TB-CGHD-P: Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian; TRIM-CGHD-O: Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokolländerungen

In der Studie REAL 3 wurden 13 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.09.2015 vorgenommen, 6 globale und 7 länderspezifische Änderungen. 10 der 13 Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (23.03.2016) eingeführt (Tabelle 4). In der Studie REAL 4 wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 29.06.2018 vorgenommen, 5 globale und 3 länderspezifische Änderungen. Alle 8 Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (20.05.2019) eingeführt. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevante Änderungen vorgenommen.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie REAL 3

Protokoll-Amendment	Relevante Änderungen
Version 4 (27.04.2016) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: N = k. A.)	Protokolländerung nur für Japan Das Einschlusskriterium zur GHD-Diagnose wurde angepasst, um bei Patientinnen und Patienten in Studienzentren in Japan die Anwendung der japanischen Leitlinien für die Diagnose von GHD bei Kindern widerzuspiegeln.
Version 5 (08.09.2016) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: N = k. A.)	Globale Protokolländerung <ul style="list-style-type: none"> • 104-wöchige Sicherheitsextensionsphase zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Somapacitan hinzugefügt. • Mit Aufnahme Japans als Teilnehmerland wurde ergänzt, dass die Randomisierung nach Regionen (Japan und Rest der Welt) stratifiziert wurde.
Version 6 (15.12.2017) bis Version 13 (12.09.2022) (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: N = k. A.)	Keine relevanten Protokolländerungen.

Abkürzungen: GHD: Wachstumshormonmangel; k. A.: keine Angabe.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in den Studien REAL 3 und REAL 4

Intervention	Kontrolle
Somapacitan <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 0,16 mg/kg einmal pro Woche (nur bei REAL 3: morgens); subkutane Injektion (alternierend in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm). • Dosisanpassungen: Bei persistierenden UE, die wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen, aber nach Einschätzung des Prüfpersonals eine Fortsetzung der Studie zuließen, konnte nach Ermessen des Prüfpersonals eine Dosisreduktion in aufeinanderfolgenden Schritten von 25 % der gegebenen Dosis in Betracht gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nach einer konsekutiven Dosisreduktion noch immer bestanden, konnte die Behandlung bzw. Studienteilnahme vorzeitig beendet werden. • Nur bei REAL 4: Wurde bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten ein IGF-1 (z-Score) > 2,5¹ festgestellt, musste die Dosis um 25 % reduziert werden. 	Somatropin <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 0,034 mg/kg einmal am Tag (abends); subkutane Injektion (alternierend in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm). • Dosisanpassungen: wie bei Intervention.

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none">• REAL 3: Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien waren jegliche Begleittherapien, die das Wachstum beeinflussen können, nicht erlaubt.• REAL 4: Jegliche Begleittherapie, die das Wachstum beeinflussen könnte (während der 52-wöchigen Behandlung).	

¹⁾ Gemäß Fachinformation von Somapacitan ist eine Dosisreduktion bei einem IGF-1-Spiegel (z-Score) > 2 bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten um 0,04 mg/kg/Woche vorgesehen [27].

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.2.2 AWG B: Erwachsene mit GHD

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
Design und Studienablauf	<p>Die Studie REAL 1 ist eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte (doppelblinde) und aktiv kontrollierte (offene) Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu einmal wöchentlich verabreichtem Placebo und täglich angewendetem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen mit einem diagnostizierten GHD.</p> <p>Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 2:2:1 (Somapacitan : Somatropin : Placebo) den Behandlungsgruppen zugeteilt. Im Folgenden wird für die Nutzenbewertung nur der aktiv kontrollierte Vergleich von Somapacitan im Vergleich zu Somatropin berücksichtigt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan vs. alle anderen Länder) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Diabetes-Status (diagnostiziert vs. nicht diagnostiziert). <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Hauptphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosistitration: 8 Wochen ○ Feste Dosierung: 26 Wochen ○ Wash-out: 1 Woche 	<p>Die Studie REAL 2 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.</p> <p>Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan vs. alle anderen Länder) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Diabetes-Status (diagnostiziert vs. nicht diagnostiziert) <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Dosistitration: 8 Wochen • Feste Dosierung: 18 Wochen • Wash-out: 1 Woche 	<p>Die Studie REAL JP ist eine nationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.</p> <p>Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 3:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Dosistitration: 20 Wochen • Feste Dosierung: 32 Wochen • Wash-out: 1 Woche

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<ul style="list-style-type: none"> • Extensionsphase¹⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosistitration: 8 Wochen ○ Feste Dosierung: 44 Wochen ○ Wash-out: 1 Woche <p>Die Studie ist beendet.</p>	Die Studie ist beendet.	Die Studie ist beendet.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 23²⁾ bis 79 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • GHD, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Personen, diagnostiziert mit GHD isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie oder einer traumatischen Hirnverletzung. ○ Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Personen, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener oder idiopathischer Ursachen einen GHD diagnostiziert bekommen haben. • FÜR ALLE LÄNDER, AUSSER JAPAN: Bestätigte GHD-Diagnose (mind. eines der folgenden Kriterien zutreffend und Dokumentation der Testergebnisse muss vor Randomisierung verfügbar sein (entweder aus Patientenakte oder aus neuen Tests)): 	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • GHD, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Personen, diagnostiziert mit GHD isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie oder einer traumatischen Hirnverletzung. ○ Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Personen, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener oder idiopathischer Ursachen einen GHD diagnostiziert bekommen haben. 	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • GHD, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter: Personen, diagnostiziert mit GHD isoliert oder in Assoziation mit weiteren Hormondefiziten (Hypophyseninsuffizienz), als Folge einer Erkrankung der Hypophyse oder des Hypothalamus, einer Operation, Strahlentherapie oder einer traumatischen Hirnverletzung. ○ Erstmaliges Auftreten im Kindesalter: Personen, die während der Kindheit als Folge angeborener, genetischer, erworbener oder idiopathischer Ursachen einen GHD diagnostiziert bekommen haben.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insulintoleranztest oder Glucagon-Test: max. GH-Antwort < 3 ng/ml ○ GHRH + Arginin-Test gemäß BMI: <ul style="list-style-type: none"> a. BMI < 25 kg/m², max. GH < 11 ng/ml b. BMI 25–30 kg/m², max. GH < 8 ng/ml c. BMI > 30 kg/m², max. GH < 4 ng/ml [NUR FÜR JAPAN: Bestätigte GHD-Diagnose: ○ Beginn im Erwachsenenalter: Betroffene, die an einer organischen Krankheit mit multiplem Hypophysen-Hormonmangel leiden, müssen mind. eines und Personen mit isoliertem GHD müssen mind. 2 der folgenden Kriterien erfüllen. Beginn in der Kindheit: Bei Personen mit GHD in der Anamnese müssen mind. 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein. Bei Personen, die an einer organischen Erkrankung mit multiplem Hypophysen-Hormonmangel leiden, muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein. <ul style="list-style-type: none"> a. Insulintoleranztest: max. GH ≤ 1,8 ng/ml b. Glucagon-Test: max. GH ≤ 1,8 ng/ml c. GHRP-2-Toleranztest: max. GH ≤ 9 ng/ml ● IGF-1 (z-Score) < -0,5 zum Zeitpunkt des Screenings im Vergleich zum Mittelwert der zu alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereichen. ● Keine Vorbehandlung mit hGH oder keine Behandlung mit hGH oder GH-stimulierenden Substanzen für mind. 180 Tage vor Randomisierung mit einer registrierten 	<ul style="list-style-type: none"> ● Behandlung mit hGH für mind. 180 Tage zum Zeitpunkt des Screenings. 	<ul style="list-style-type: none"> ● IGF-1 (z-Score) zwischen -2 und +2, jeweils einschließend. ● Behandlung mit hGH für mind. 180 Tage zum Zeitpunkt des Screenings.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<p>oder in Erprobung befindlichen hGH- oder GH-stimulierenden Substanz (außer bei Stimulationstest zur Diagnose von GHD).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonersatztherapien, für andere GHD, die nach Urteil des Prüfpersonals mind. 90 Tage vor Randomisierung angemessen und stabil sind. • Adäquate Testosteron-Level: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Männer unter Testosteron-Ersatztherapie muss die Dosis adäquat und seit 90 Tagen vor Randomisierung unverändert sein. ○ Für Männer ohne Testosteron-Ersatztherapie: Testosteronlevel im Normbereich. • Freie T4-Serumlevel im Normbereich. • Adäquate Nebennierenfunktion³⁾ (eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigt mittels ACTH-Simulationstest oder Insulintoleranztest⁴⁾ innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung; ODER ○ bestätigt durch adäquate und stabile Ersatztherapie (nach Ermessen des Prüfpersonals) für mind. 90 Tage vor Randomisierung. • Personen ohne Diabetes mellitus oder Personen mit Diabetes mellitus, sofern alle folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetes mellitus (klinisch diagnostiziert) ≥ 6 Monate vor Screening. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonersatztherapien für andere GHD, die nach Urteil des Prüfpersonals mind. 90 Tage vor Randomisierung angemessen und stabil sind. <ul style="list-style-type: none"> • Personen ohne Diabetes mellitus oder Personen mit Diabetes mellitus (nicht für Japan), sofern alle folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetes mellitus (klinisch diagnostiziert) ≥ 6 Monate vor Screening. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonersatztherapien für andere GHD, die nach Urteil des Prüfpersonals mind. 90 Tage vor Randomisierung angemessen und stabil sind.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stabile orale Behandlung mit Antidiabetika, definiert als unveränderte Medikation und Dosierung für ≥ 90 Tage vor Screening. ○ Keine Vorgeschichte der Anwendung injizierbarer Antidiabetika. ○ HbA1c $< 7,0$ % beim Screening. ○ Kein Diabetes, der auf Komorbiditäten beruht (nach Ermessen des Prüfpersonals). ○ Fundus-Fotografie ≤ 90 Tage vor Randomisierung durchgeführt, die keine proliferative Retinopathie oder schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie zeigt. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reseziertes In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses. ○ Vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut. ○ Personen mit GHD, die auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Krankenakte dokumentiert ist. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stabile orale Behandlung mit Antidiabetika, definiert als unveränderte Medikation und Dosierung für ≥ 90 Tage vor Screening. ○ Keine Vorgeschichte der Anwendung injizierbarer Antidiabetika. ○ HbA1c $< 7,0$ % beim Screening. ○ kein Diabetes, der auf Komorbiditäten beruht (nach Ermessen des Prüfpersonals). ○ Fundus-Fotografie ≤ 90 Tage vor Randomisierung durchgeführt, die keine proliferative Retinopathie oder schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie zeigt. ● GHD-Diagnose ≥ 180 Tage vor Screening. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reseziertes In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut. ○ Personen mit GHD, die auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Krankenakte dokumentiert ist. 	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reseziertes in-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder vollständige Exzision eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut. ○ Personen mit GHD, die auf die Behandlung eines intrakraniellen malignen Tumors oder einer Leukämie zurückzuführen ist, sofern eine rezidivfreie Überlebenszeit von mind. 5 Jahren in der Krankenakte dokumentiert ist.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Personen mit einer Vorgeschichte eines Hypophysenadenoms oder eines anderen gutartigen intrakraniellen Tumors: <ul style="list-style-type: none"> ○ Operative Entfernung innerhalb der letzten 365 Tage vor Randomisierung. ○ Stabile und klinisch nicht sezernierende Adenome (stabil bezieht sich auf Adenome, die das Kriterium für eine Operation nicht erfüllen u. nachweislich seit mind. 3 Jahren nicht mehr wachsen). • Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als ALT > 3 x ULN. • Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin > 1,5 x ULN. • NUR FÜR JAPAN: Diabetes mellitus. • Weibliche Teilnehmer, die eine Änderung der Östrogentherapie während der Studie planen. • 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). • Aktives Cushing-Syndrom innerhalb der letzten 24 Monate vor Randomisierung. • Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse > 2. • Einsatz gewichtsreduzierender Arzneimittel innerhalb der letzten 365 Tage, die das Gewicht maßgeblich beeinflussen. • Vorgeschichte einer Akromegalie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Für Personen, 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. • Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als ALT > 3 x ULN. • Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin > 1,5 x ULN. • NUR FÜR JAPAN: Diabetes mellitus. • Weibliche Teilnehmer, die eine Änderung der Östrogentherapie während der Studie planen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Für Personen, 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. • Klinisch relevante Lebererkrankung, definiert als ALT > 3 x ULN. • Klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin > 1,5 x ULN. • Diabetes mellitus. • Weibliche Teilnehmer, die eine Änderung der Östrogentherapie während der Studie planen.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
	<ul style="list-style-type: none"> Einsatz systemischer Kortikosteroide außer den in Ersatzdosen innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung. 		
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 457 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 301 Intervention (Somapacitan): N = 121 Kontrolle (Somatropin): N = 119, (Placebo): N = 61</p>	<p>Gescreent gesamt: N = 98 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 92 Intervention (Somapacitan): N = 61 Kontrolle (Somatropin): N = 31</p>	<p>Gescreent gesamt: N = 74 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 62 Intervention (Somapacitan): N = 46 Kontrolle (Somatropin): N = 16</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 92 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt: Australien, Deutschland, Indien, Japan, Lettland, Litauen, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Südafrika, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Erste Person, erste Visite: 31.10.2014 Letzte Person, letzte Visite: 01.05.2017 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> 23.06.2017 (Auswertung Hauptphase) 25.06.2018 (Auswertung Extensionsphase) 	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 26 Studienzentren in 6 Ländern durchgeführt: Dänemark, Frankreich, Deutschland, Schweden, Vereinigtes Königreich, Japan.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Erste Person, erste Visite: 12.02.2015 Letzte Person, letzte Visite: 04.01.2016 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> 25.02.2016 	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 12 Studienzentren in Japan durchgeführt.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Erste Person, erste Visite: 03.03.2017 Letzte Person, letzte Visite: 04.10.2018 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> 22.11.2018

Charakteristikum	Beschreibung der Studie REAL 1	Beschreibung der Studie REAL 2	Beschreibung der Studie REAL JP
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung im Stammfettanteil</p> <p>Sekundäre unterstützende Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stamm- und Körperfettmasse • Stammfettfreie Körpermasse • Viszerales Fettgewebe • Androide und gynoide Fettmasse • Appendikuläre Skelettmuskelmasse • Fettfreie Körpermasse • IGF-1 (z-Score) • IGFBP-3 (z-Score) • PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ TRIM-AGHD ○ SF-36 (v.2) • Hüftumfang • Sicherheitsendpunkte (UE inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle, Körpergewicht und verschiedene Laborparameter) • TSQM-9 	<p>Primärer Endpunkt Inzidenz von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte (u. a. körperliche Untersuchung, Körpergewicht und verschiedene Laborparameter) • TSQM-9 	<p>Primärer Endpunkt Inzidenz von UE (inkl. Reaktionen an der Injektionsstelle)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte (u. a. körperliche Untersuchung, Körpergewicht und verschiedene Laborparameter) • TSQM-9 • Querschnitt Gesamtfettgewebe • Subkutanes Fettgewebe • Intra-abdominales oder viszerales Fettgewebe

¹⁾ In der Extensionsphase wurden Studienteilnehmende, die Placebo erhalten haben, auf Somapacitan umgestellt. Studienteilnehmende, die Somatropin erhalten haben, wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin zugeordnet.

²⁾ Zulassung ab 18 Jahre.

³⁾ Studienteilnehmenden mit Nebenniereninsuffizienz, die seit 3 Monaten eine stabile Ersatztherapie erhalten, soll die Möglichkeit eines erneuten Screenings gegeben werden.

⁴⁾ Zusätzlich weitere Alternative des ACTH-Stimulationstests (da nicht in allen Ländern gleiche Verfügbarkeit).

Abkürzungen: ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; ALT: Alanin-Aminotransferase; GH: Wachstumshormon; GHD: Wachstumshormonmangel; GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone; GHRP-2: Wachstumshormon-freisetzendes Peptid 2; hGH: humanes Wachstumshormon; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; IGFBP-3: Insulinähnliches Wachstumsfaktor-bindendes Protein 3; NYHA: New York Heart Association; PRO: Patient-Reported Outcome; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normbereich.

Protokolländerungen

In der Studie REAL 1 wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 25.03.2014 vorgenommen, 3 globale und 3 länderspezifische Änderungen. Die letzten 4 Protokolländerungen wurden nach dem Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (31.10.2014) eingeführt. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen. In der Studie REAL 2 wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 22.08.2014 vorgenommen, 3 globale und 3 länderspezifische Änderungen. Nur eine globale Protokolländerung (Version 6 vom 23.03.2015) wurde nach dem Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (12.02.2015) eingeführt. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen. In der Studie REAL JP gab es keine Änderungen des Originalstudienprotokolls vom 16.08.2016.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Intervention	Kontrolle
<p>Somapacitan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subkutane Injektion (alternierend in Oberschenkel und/oder Abdomen) einmal pro Woche (morgens). • Anfangsdosierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen im Alter 23–60 Jahre (REAL 1) und 18–60 Jahre (REAL 2, REAL JP): 1,5 mg/Woche. ○ Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter: 2,0 mg/Woche. ○ Personen über 60 Jahre: 1,0 mg/Woche. • Dosistitration¹⁾²⁾: Anhand des IGF-1 (z-Score) wurde die Dosis in REAL 1 und REAL 2 alle 2 Wochen (Woche 2, 4, 6 und 8) und in REAL JP alle 4 Wochen (Woche 4, 8, 12, 16, 20) angepasst. • Die wöchentliche Minimaldosis betrug 0,1 mg, die wöchentliche Maximaldosis 8 mg. <p>Der jeweilige Titrationsalgorithmus der Studien REAL 1 bzw. REAL 2 und REAL JP findet sich in Tabelle 36 bzw. Tabelle 37.</p>	<p>Somatropin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subkutane Injektion (alternierend in Oberschenkel und/oder Abdomen) einmal am Tag (abends). • Anfangsdosierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen im Alter 23–60 Jahre (REAL 1) und 18–60 Jahre (REAL 2, REAL JP): 0,2 mg/Woche. ○ Frauen, die orale Östrogene einnehmen, unabhängig vom Alter: 0,3 mg/Woche. ○ Personen über 60 Jahre: 0,1 mg/Woche. • Dosistitration²⁾: Anhand des IGF-1 (z-Score) wurde die Dosis angepasst (Start: Tag 1). • Die tägliche Minimaldosis betrug 0,05 mg, die tägliche Maximaldosis 1,1 mg (REAL 1 [NUR FÜR JAPAN] / REAL JP: 1,0 mg). <p>Der jeweilige Titrationsalgorithmus der Studien REAL 1 bzw. REAL 2 und REAL JP findet sich in Tabelle 36 bzw. Tabelle 37.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • REAL 1: Medikationen zur substantiellen Reduktion des Körpergewichts. • REAL 2: Injizierbare antidiabetische Medikamente. 	

¹⁾ Titrationsalgorithmus wurde so gewählt, dass ein mittlerer IGF-1 (z-Score) im Steady-State von -0,5 bis +1,75 erreicht wird.

²⁾ Neben der IGF-1-basierten Dosisanpassung (während der Titrationsphase) können auch Dosisreduzierungen während des gesamten Studienzeitraums (einschl. der Titrationsphase) im Ermessen des Prüfpersonals bei Sicherheitsbedenken erfolgen.

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden die Herstellerdossiers, die zugehörigen Studienberichte, die Studienprotokolle, die SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (AWG A: siehe Tabelle 3; AWG B: siehe Tabelle 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in den nachfolgenden Tabellen nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 (AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD) und Tabelle 9 (AWG B: Erwachsene mit GHD) stellen das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		REAL 3	REAL 4	REAL 3	REAL 4
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit ²⁾	Morbidität	Ergänzend	Ergänzend	Nein ³⁾	Nein ³⁾
Körpergröße (z-Score)		Ja	Ja	Ja	Ja
GHD-PTB ⁴⁾		Ergänzend	Ergänzend	Nein	Nein
G-DAT ⁴⁾		Nicht erhoben	Ergänzend	Nicht erhoben	Nein
GH-PPQ ⁴⁾		Ergänzend	Ergänzend	Nein ⁵⁾	Nein ⁵⁾
GHD-CIM ObsRO	Lebensqualität	Ja	Ja	Ja	Ja
GHD-CTB ObsRO		Ja	Ja	Nein	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt in den Studien REAL 3 und REAL 4.

³⁾ Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Analogie zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im AWG [11,12] im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ zu.

⁵⁾ Die Erhebung des GH-PPQ erfolgte erst in der einarmigen Langzeitsicherheitsphase der beiden Studien und somit nicht während der für die Nutzenbewertung relevanten Phase. Zudem ist der Endpunkt nicht patientenrelevant, da der GH-PPQ die Therapiepräferenz der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nach einem Behandlungswechsel von einmal täglichem Somatropin auf einmal wöchentliches Somapacitan ihrer Kinder erhebt.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; G-DAT: Growth Hormone Device Assessment Tool; GHD: Wachstumshormonmangel; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; GHD-CTB: Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure; GHD-PTB: Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure; GH-PPQ: Growth Hormone Patient Preference Questionnaire; ObsRO: Observer-Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU			Berücksichtigung in der Nutzenbewertung		
		REAL 1	REAL 2	REAL JP	REAL 1	REAL 2	REAL JP
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Körperzusammensetzung ²⁾	Morbidität	Ja	Nicht erhoben	Ja	Nein	Nicht erhoben	Nein
TSQM-9		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
TRIM-AGHD	Lebensqualität	Ja	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Ja	Nicht erhoben	Nicht erhoben
SF-36		Nein	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Ja	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Unerwünschte Ereignisse ³⁾	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

²⁾ Die Veränderung des Stammfettanteils war der primäre Endpunkt in der Studie REAL 1. Die Körperzusammensetzung wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der primäre Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

³⁾ Primärer Endpunkt in den Studien REAL 2 und REAL JP.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; GHD: Wachstumshormonmangel; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wurde in beiden AWG in allen Studien erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In allen Studien (AWG A: REAL 3 und REAL 4; AWG B: REAL 1, REAL 2 und REAL JP) wurde die Anzahl an Todesfällen im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wurde ausschließlich in AWG A erhoben und wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Da es sich um den primären Endpunkt in den Studien REAL 3 und REAL 4 handelt, wird der Endpunkt aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) wurde Wachstumsgeschwindigkeit operationalisiert als:

- Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit: Entspricht der Rate der Veränderung der Körpergröße der/des Studienteilnehmenden über die Zeit, normiert auf einen Zeitraum von einem Jahr (primärer Endpunkt in beiden Studien).
- Wachstumsgeschwindigkeit (z-Score): Entspricht einer nach Alter und Geschlecht standardisierten Darstellung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit.

In beiden Studien wurde die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit berechnet als der Quotient aus der Differenz der Körpergröße (in cm) und dem Zeitintervall (in Jahren) zur jeweiligen Visite und zu Baseline. Um die Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline zu ermitteln, wurde auf eine frühere Messung der Körpergröße vor Studieneinschluss, die zwischen 6 und 18 Monate vor dem Screening liegen musste, zurückgegriffen und die Differenz sowie das Zeitintervall zur Erhebung der Körpergröße bei der Baseline-Visite berechnet. Zur Ableitung der Wachstumsgeschwindigkeit (z-Score) wurden Prader-Standards als Referenzdaten verwendet [30].

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Unklar ist, wer die Messung der Körpergröße zwischen 6 und 18 Monaten vor dem Screening durchgeführt hat und wie standardisiert diese Erhebung erfolgte.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße pro Zeiteinheit erfasst. Die Rate des Wachstums bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße ist in den Studien REAL 3 und REAL 4 durch altersadjustierte Angaben der Körpergröße erfasst. Die Wachstumsgeschwindigkeit bietet darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse, sodass diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wird. In Analogie zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im AWG werden die Ergebnisse des primären Endpunkts jedoch im Anhang dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Körpergröße (z-Score)

Der Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wurde ausschließlich in AWG A in beiden Studien erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) wurde die Körpergröße als Stehhöhe erfasst. Zu jeder Studienvisite wurde die Körpergröße dreimal mithilfe eines kalibrierten, an der Wand befestigten Stadiometers gemessen und der Mittelwert (MW) der Messungen für die Analysen verwendet. Die Messungen wurden in beiden Studien von geschultem Personal durchgeführt, das gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war, und vorzugsweise immer durch dieselbe Person. Die Messungen sollten idealerweise bei jeder Studienvisite zur gleichen Tageszeit erfolgen. Die Messungen waren durch ein Manual standardisiert und der Zeitpunkt der Messung und das Ergebnis wurden im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) sowie der Untersucher in der Krankenakte des Studienteilnehmenden vermerkt.

Zur Standardisierung der Körpergröße nach Alter und Geschlecht in Form der Körpergröße (z-Score) wurden die Standards der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) herangezogen [13].

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

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

Validität

Die ermittelten z-Scores basieren auf einer US-Referenzpopulation der CDC [13]. Es wurden Daten des National Health Examination Survey und des National Health and Nutrition Examination Survey zur Generierung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzperzentilen für anthropometrische Maßzahlen verwendet. Die Surveys basieren hauptsächlich auf Untersuchungen von mehreren Stichproben der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung in den Jahren zwischen 1963 und 1994. Länderspezifische Referenzpopulationen wurden nicht berücksichtigt. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 herangezogenen z-Scores werden als geeignet zur Standardisierung anthropometrischer Maße der betreffenden Studienpopulation erachtet.

GHD-PTB

Der Endpunkt „GHD-PTB“ wurde ausschließlich in AWG A in beiden Studien erhoben und wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) wurde der „Growth Hormone Deficiency – Parent Treatment Burden Measure“ (GHD-PTB) eingesetzt, ein Fragebogen, der das Ausmaß der Belastung von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren erhebt, die mit der Therapie des GHD ihrer Kinder im Zusammenhang steht [7]. Der

Fragebogen wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes ausgefüllt. Eine alternative Bezeichnung dieses Fragebogens lautet „Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Parent/Guardian“ (TB-CGHD-P).

Der GHD-PTB besteht aus insgesamt 8 Items in 2 Domänen:

- Emotionales Wohlbefinden (5 Items)
- Beeinträchtigung (3 Items)

Die Items zu den 2 Domänen werden jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet, die von „nie / überhaupt nicht“ (= 0 Punkte) bis „immer / extrem“ (= 4 Punkte) reicht. Durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items jeder Einzeldomäne und eine Umrechnung auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten wird für jede Domäne ein Domänenscore angegeben. Der Gesamtscore errechnet sich als der Mittelwert der beiden Domänenscores. Höhere Werte bedeuten eine höhere therapiebedingte Belastung. Der Bezugszeitraum ist eine Woche.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der GHD-PTB ist ein Instrument zur Erhebung der Belastung von Eltern bzw. Erziehungsberechtigten und gilt im Sinne der AM-NutzenV als ein nicht bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

G-DAT

Der Endpunkt „G-DAT“ wurde ausschließlich in AWG A in der Studie REAL 4 erhoben und wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie REAL 4 (AWG A) bewerteten Eltern bzw. Erziehungsberechtigte mithilfe des „Growth Hormone Device Assessment Tool“ (G-DAT) die Handhabung und Lagerung des Injektionsgeräts auf einer 5-stufigen Skala (von „sehr schwierig“ bis „sehr einfach“). Der G-DAT enthält 5 Items mit spezifischen Fragen zum Injektionsgerät sowie 1 Item zur Bewertung der Gesamtkomplexität der Anwendung.

Die Bewertung erfolgt deskriptiv auf Basis der Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeiten. Die Erhebung des G-DAT in den Studien erfolgte nur in Ländern, für die eine validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der G-DAT ist ein Instrument zur Erhebung der Handhabung und Lagerung des Injektionsgeräts und gilt im Sinne der AM-NutzenV nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Körperzusammensetzung

Der Endpunkt „Körperzusammensetzung“ wurde ausschließlich in AWG B in den Studien REAL 1 und REAL JP erhoben. In der Studie REAL 1 handelt es sich bei der „Veränderung des Stammfettanteils“ um den primären Endpunkt. Die Körperzusammensetzung wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der primäre Endpunkt der Studie REAL 1 wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie REAL 1 (AWG B) wurden verschiedene Parameter der Körperzusammensetzung (Veränderung im Stammfettanteil; Stammfettmasse (g); Stammfettfreie Körpermasse (g); Körperfettmasse (g); Viszerales Fettgewebe (cm²); Androide Fettmasse (g); Gynoides Fettmasse (g); Appendikuläre Skelettmuskelmasse (g); Fettfreie Körpermasse (g)) mithilfe einer Ganzkörper-Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) zum Screening und zu Woche 34 erhoben.

In der Studie REAL JP (AWG B) wurden mittels CT-Scan Aufnahmen als axialer Schnitt auf Höhe der Bandscheibenposition L4/L5 durchgeführt, um die Querschnittsfläche (in cm²) des Gesamtfettgewebes, des subkutanen und des viszeralen Fettgewebes zur Randomisierung und zu Woche 52 zu messen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Endpunkte zur Körperzusammensetzung und Verteilung des Fettgewebes erfolgt nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren. Aus diesem Grund werden die oben genannten Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

TSQM-9

Der Endpunkt „TSQM-9“ wurde ausschließlich in AWG B in allen 3 Studien erhoben und wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei dem in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B) eingesetzten „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items“ (TSQM-9) handelt es sich um eine verkürzte Version des 14 Items umfassenden originalen TSQM-Fragebogens zur Erhebung der Patientenzufriedenheit [1]. Im TSQM-9 wurden 5 Items des TSQM mit Nebenwirkungsbezug ausgeschlossen. Die Fragen werden auf einer Likert-Skala mit 5 oder 7 Stufen beantwortet, wobei höhere Werte einer größeren Therapiezufriedenheit entsprechen. Die Auswertung erfolgte über die 3 Domänen „Effektivität“, „Anwenderfreundlichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ mit jeweils 3 Items.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der TSQM-9 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der Therapiezufriedenheit, womit die 3 Domänen „Effektivität“, „Anwenderfreundlichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ erhoben werden.

Insgesamt gilt jedoch die Therapiezufriedenheit im Sinne der AM-NutzenV nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

GHD-CIM ObsRO

Der Endpunkt „GHD-CIM ObsRO“ wurde ausschließlich in AWG A in beiden Studien erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Beim „Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure“ (GHD-CIM) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren mit GHD. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) eingesetzte Version „Observer-Reported Outcome“ (ObsRO) des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. In den Studien des pU wurde das Instrument alternativ als „Treatment Related Impact Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer“ (TRIM-CGHD-O) bezeichnet.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 11 Items in den folgenden 3 Domänen:

- Körperliche Funktion (4 Items)
- Soziales Wohlbefinden (3 Items)
- Emotionales Wohlbefinden (4 Items)

Die Domänen „Soziales Wohlbefinden“ und „Emotionales Wohlbefinden“ erfragen explizit die Belastung aufgrund der Körpergröße. Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten, die von „nie / überhaupt nicht / keine“ (= 0 Punkte) bis „immer / extrem / extrem viel“ (= 4 Punkte) reichen. Zusätzlich ist als weitere Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ vorgesehen, für den Fall, dass die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts beobachtet haben oder ihnen nichts berichtet wurde. In diesem Zuge enthielten die Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens einen expliziten Hinweis, dass die Fragen nicht aufgrund dessen beantwortet werden sollten, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder ihnen berichtet wurde. „Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt. Bezugszeitraum ist die vergangene Woche.

Die Auswertung des GHD-CIM ObsRO erfolgt durch Aufsummierung der Ergebnisse der Items für jede Domäne und Transformation auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine größere Krankheitslast bedeuten (positiv formulierte Items werden umgekehrt gewertet). Domänenwerte werden nur gebildet, wenn höchstens 1 Item je Domäne fehlt. „Weiß nicht“-Antworten gelten als fehlend. Kann ein Domänenscore nicht berechnet werden, wird auch kein Gesamtscore berechnet. Gemäß pU wurde der Fragebogen in einer sprachlich validierten Version in allen in Studie REAL 3 relevanten Sprachen bereitgestellt. In Studie REAL 4 kam der GHD-CIM ObsRO gemäß Angabe im Modul 4 nur in Ländern zum Einsatz, für die eine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens bis zur ersten Visite der ersten Person vorlag. Personen aus Lettland, Polen, Serbien und Spanien nahmen deshalb an der Erhebung des Fragebogens nicht teil und wurden aus der Analysepopulation ausgeschlossen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität mittels GHD-CIM wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Entwicklung des Messinstruments GHD-CIM liegt eine umfangreiche qualitative Studie zur Erfassung der Krankheitslast von Kindern mit GHD zugrunde [2]. Anhand von Fokusgruppen und Interviews von Kindern im Alter von 8 bis < 13 Jahren und Eltern von Kindern im Alter von mindestens 4 bis < 13 Jahren wurden relevante Themen und Domänen identifiziert, um die Entwicklung von krankheitsspezifischen Erhebungsinstrumenten zu unterstützen. Insgesamt 73 Personen (Eltern und Kinder) aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich und den USA nahmen an der Studie teil, wobei 90 % der Betroffenen bereits eine Therapie gegen GHD erhielten. Daraus resultierte ein konzeptuelles und theoretisches Erkrankungsmodell mit den Domänen Symptome, physischer Einfluss und soziales sowie emotionales Wohlbefinden. In der darauffolgenden Validierungsstudie ist angegeben, dass unter weiterer Berücksichtigung von systematischen Reviews zu GHD, der Sichtung von bereits vorhandenen Messinstrumenten und Expertengesprächen ein erstes Item-Set bestehend aus 33 Items in 2 Versionen entwickelt wurde: a) GHD-CIM Patient-Reported Outcome (PRO) für Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis unter 13 Jahren und b) GHD-CIM ObsRO für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern im Alter von 4 bis unter 9 Jahren.

Deren Validität sollte anschließend in einer nicht-interventionellen, multizentrischen Studie an 145 Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis unter 13 Jahren mit einer bestätigten GHD-Diagnose und an 98 Eltern/Erziehungsberechtigten von Kindern im Alter von 4 bis unter 9 Jahren mit GHD aus den Vereinigten Staaten und dem Vereinigten Königreich überprüft werden [6]. Darunter befanden sich sowohl therapieerfahrene als auch therapienaive Kinder und Jugendliche. Nach Sichtung erster Ergebnisse der Validierungsstudie hat sich die Entwicklungsgruppe des Instruments aufgrund von Deckeneffekten und einer schlechten Übereinstimmung der „Physischen Domäne“ zwischen ObsRO und PRO, ausschließlich für den Fortbestand der ObsRO-Version entschieden. Nach Angaben des pU wurde aufgrund zeitlicher Restriktionen im klinischen Entwicklungsprogramm auf eine Optimierung der PRO-Version verzichtet. Sofern eine Beurteilung der Belastung durch die Kinder und Jugendlichen selbst möglich erscheint, sollte einer PRO-Version jedoch grundsätzlich der Vorzug gegeben werden.

Die weiteren Schritte der Fragebogenentwicklung und Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des GHD-CIM ObsRO beziehen sich ausschließlich auf die 98 Erziehungsberechtigten der Kinder im Alter von 4 bis 9 Jahren. 74 % der Kinder waren vorbehandelt. Nach Überprüfung des 33-Item-Fragebogens auf Redundanz und Verständlichkeit wurde das Instrument auf die finalen 11 Items reduziert. Auf Basis explorativer und konfirmatorischer Faktorenanalysen wurden zudem nur 3 Domänen beibehalten. Aber auch die verbleibenden Items zeigten ausgeprägte Deckeneffekte, insbesondere bei den Items der Domänen „Kognitives Wohlbefinden“ und „Emotionales Wohlbefinden“ (ca. 60 %) [6].

Hinsichtlich der Reliabilität (Test-Retest und interne Konsistenz), der Konstruktvalidität zu den anderen verwandten Fragebögen und der Known-Groups-Validität (Domänen des QoLISSY) zeigten sich mehrheitlich ausreichende bzw. hypothesenkonforme Ergebnisse. Die Fähigkeit des Fragebogens, auftretende Veränderungen im Verlauf von 12 Wochen zu erfassen, wurde in der Subgruppe ursprünglich therapienaiver Kinder untersucht, die mit einer Wachstumshormontherapie begonnen haben. Detaillierte Ergebnisse sowie ankerbasierte Analysen hierzu liegen nicht vor und die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um die Änderungssensitivität des Instruments bestätigen zu können.

Gemessen an der umfangreichen Entwicklungsarbeit erscheint der GHD-CIM ObsRO prinzipiell inhaltsvalide. Analog zum TRIM-AGHD (AWG B) ist fraglich, ob der Fragebogen tatsächlich alle

Aspekte der Lebensqualität abdeckt, da bei der Entwicklung offensichtlich nicht das multidimensionale Konzept der Lebensqualität im Fokus stand, sondern die Krankheitsbelastung. Die finale Struktur des Fragebogens, die sowohl physische und psychische als auch emotionale Domänen umfasst, wird jedoch als hinreichende Annäherung an das Konzept der Lebensqualität erachtet. Aufgrund der hohen Deckeneffekte (entspricht niedriger Belastung bzw. bestem Gesundheitszustand) ist jedoch unklar, ob die Teilnehmenden der Validierungsstudie eine geringe Krankheitslast hatten oder einige Items nicht belastend und damit irrelevant für die Mehrheit der Personen waren. Hinzu kommt, dass der GHD-CIM ObsRO ausschließlich an Kindern im Alter von 4 bis 8 Jahren entwickelt wurde. Die Studien REAL 3 und REAL 4 schlossen jedoch auch jüngere und ältere Kinder ein. In Verbindung mit den nicht ausreichenden Daten zur Änderungssensitivität sind diese Punkte bei der Interpretation der Ergebnisse der Studien REAL 3 und REAL 4 zu berücksichtigen.

TRIM-AGHD

Der Endpunkt „TRIM-AGHD“ wurde ausschließlich in AWG B in der Studie REAL 1 erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Fragebogen „Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency“ (TRIM-AGHD) wurde in der Studie REAL 1 (AWG B) zur Erfassung der Auswirkungen einer Wachstumshormontherapie auf den Funktionsstatus und das Wohlbefinden von Erwachsenen mit GHD eingesetzt.

Es handelt sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 27 Items, wovon 26 Items zu folgenden 4 Domänen zusammengefasst werden:

- Energie (6 Items)
- Psychologisch/Emotional (11 Items)
- Kognitiv (5 Items)
- Physisch (4 Items)

Ein Einzelitem ohne Domäne betrifft das allgemeine Energielevel. Die Fragen beziehen sich auf den gegenwärtigen Zeitpunkt, an dem der Fragebogen beantwortet wird. Die Items werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala entweder zur Häufigkeit („niemals / fast niemals“ bis „fast immer / immer“) oder zur Schwere („überhaupt nicht beunruhigt“ bis „sehr beunruhigt“) beantwortet. Die Items einer Domäne werden auf Punktskalen von 0 bis 100 transformiert, eine Gewichtung der Einzelitems erfolgt nicht. Zur Bildung des 26 Items umfassenden Gesamtwerts konnten keine spezifischen Informationen gefunden werden. Niedrigere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. Gemäß Protokoll von Studie REAL 1 werden sowohl der Gesamtwert als auch die Domänenwerte ausgewertet. Das Einzelitem zum Energielevel findet somit in der Auswertung keine Berücksichtigung.

Bewertung

Im Verlauf der Studie wurden 2 Versionen des TRIM-AGHD mit geringfügigen Unterschieden eingesetzt. Bereits nach dem Einschluss der ersten Personen in die Studie REAL 1 erfolgte eine Änderung im einleitenden Text des TRIM-AGHD, wobei ein Satz („If you have other health conditions, please think only about your GHD when answering these questions.“) gestrichen wurde. Von ausgeprägten Auswirkungen dieser Änderung auf die Validität bzw. die Ergebnisse wird nicht ausgegangen.

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität mittels TRIM-AGHD wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der TRIM-AGHD wurde auf Basis von Fokusgruppeninterviews mit Patientinnen und Patienten mit AGHD, Experteninterviews und einer Literaturrecherche entwickelt [4]. Dabei war die Mehrheit der befragten Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormonen vorbehandelt. In den Interviews standen die wahrgenommenen Einflüsse der GHD auf die sozialen, physischen und psychologischen Aspekte des Lebens, der Produktivität sowie der Behandlungszufriedenheit, der Adhärenz und den Erfahrungen mit GHD im Vordergrund. In Verbindung mit dem Vorgehen bei der Item-Generierung bzw. -Reduktion und dem Cognitive Debriefing kann insgesamt von der Inhaltsvalidität des Fragebogens ausgegangen werden. Anhand der qualitativen Daten wurden 5 verschiedene Domänen identifiziert, die anschließend über Faktorenanalysen auf 4 Domänen reduziert und in weiteren Analysen bestätigt werden konnten [4].

Unter Berücksichtigung psychometrischer Eigenschaften (Boden- und Deckeneffekte, akzeptable Rate an fehlenden Werten, Korrelationen mit dem Gesamtwert und anderen Items) wurden schließlich aus 45 Items 26 finale Items ausgewählt. Genauere Angaben zum Vorgehen bzw. zu Cut-off-Werten konnten jedoch nicht identifiziert werden [4].

In der anschließenden Validierungsstudie unter Einbezug von 169 Patientinnen und Patienten mit GHD kamen neben dem TRIM-AGHD unterschiedliche weitere Instrumente zum Einsatz, wie die „Sheehan Disability Scale“, der „SF-12“ oder der „Psychological General Well-Being Index“. Dabei konnte das Instrument seine Reliabilität und interne Konsistenz zeigen [4]. Zur Bewertung der Konstruktvalidität wurden a priori Hypothesen in Bezug auf Zusammenhänge zwischen dem Gesamtwert bzw. Domänenwerten des TRIM-AGHD und den weiteren Instrumenten gebildet. Weder die Hypothesen noch die Ergebnisse gehen jedoch im Detail aus der Publikation hervor. Es wird lediglich beschrieben, dass alle konvergenten Hypothesen sowie fast alle diskriminanten Hypothesen erfüllt worden seien. Weitere Analysen zur Konstruktvalidität liegen nicht vor.

Eine Untersuchung der Änderungssensitivität erfolgte in der gleichen Studie anhand einer kleinen Zahl von 20 Patientinnen und Patienten, die eine Therapie neu initiierten. Es zeigten sich über alle Domänen sowie den Gesamtscore hinweg Verbesserungen zwischen 13 und 18 Punkten. In einer weiteren Studie an 96 Personen mit GHD, die ebenfalls eine neue Therapie initiierten, betrug die Verbesserungen im Follow-up im Gesamtscore und allen Domänen etwas mehr als 20 Punkte [3]. Dabei veränderten sich Personen mit einer Verbesserung im Ankerinstrument „Globaler Eindruck der Veränderung“ deutlicher (> -30 Punkte) als Personen, die keine Verbesserung angaben (> -10 Punkte) oder sich verschlechterten (-3 bis 7 Punkte). Zudem zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen im TRIM-AGHD zwischen Personen mit verringertem bzw. vergleichbarem oder gesteigertem Taillenumfang, weshalb das Instrument änderungssensitiv zumindest für Verbesserungen erscheint.

Der TRIM-AGHD erscheint die relevanten Belastungen der Patientinnen und Patienten durch eine GHD valide zu erfassen. Da bei der Entwicklung offensichtlich nicht das multidimensionale Konzept der Lebensqualität im Fokus stand ist fraglich, ob der Fragebogen tatsächlich alle Aspekte der Lebensqualität abdeckt. Die bei der Entwicklung abgefragten Bereiche des Lebens (sozial, physisch und psychologisch) in Verbindung mit der finalen Struktur des Fragebogens, die sowohl physische und psychische als auch emotionale Domänen umfasst, wird jedoch als hinreichende Annäherung an das Konzept der Lebensqualität erachtet. Problematisch erscheint dagegen, dass die Items den Zustand zum gegenwärtigen Zeitpunkt abfragen und keinen Bezugszeitraum (z. B. 2 oder 4 Wochen) vorgeben. Folglich ist unklar, wie stabil die Angaben der Patientinnen und Patienten im Zeitverlauf sind, da diese eher eine Momentaufnahme darstellen.

Insgesamt wird der TRIM-AGHD als valide zur Erfassung der Lebensqualität erachtet. Dennoch verbleiben aufgrund der Konzeption, unzureichend berichteter Daten zur Konstruktvalidität und der nicht vorhandenen Bezugsperiode Unsicherheiten.

SF-36

Der Endpunkt „SF-36“ wurde ausschließlich in AWG B in der Studie REAL 1 erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Der Fragebogen „Short-Form-36 Health Survey“ (SF-36), Version 2, wurde in der Studie REAL 1 (AWG B) zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität eingesetzt.

Der SF-36 beinhaltet 36 Items, die 8 Dimensionen zugeordnet werden: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem „Körperlichen Summenscore“ (Physical Component Summary) und einem „Psychischen Summenscore“ (Mental Component Summary) zusammengefasst. Ausgewertet werden sowohl die Domänenwerte als auch die Summenscores. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezugszeitraum sind die vergangenen 4 Woche [32].

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität mittels SF-36 wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt „SF-36“ wird als generisches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet.

GHD-CTB ObsRO

Der Endpunkt „GHD-CTB ObsRO“ wurde in AWG A in beiden Studien erhoben und wird aufgrund fehlender Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Der „Growth Hormone Deficiency – Child Treatment Burden Measure“ (GHD-CTB) ist ein krankheitsspezifisches Instrument zu Erfassung des Ausmaßes der Therapiebelastung durch Injektion bei Kindern mit GHD im Alter von 4 bis < 13 Jahren. Die in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens wird durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt. In den Studien des pU wurde das Instrument alternativ als „Treatment Burden Measure – Child Growth Hormone Deficiency – Observer“ (TB-CGHD-O) bezeichnet.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 Items in den folgenden 3 Domänen:

- Physisch (4 Items)
- Emotional (6 Items)
- Beeinträchtigung (4 Items)

Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten, die von „nie / überhaupt nicht“ (= 0 Punkte) bis „immer / extrem“ (= 4 Punkte) reichen. Zusätzlich ist als weitere Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ vorgesehen, für den Fall, dass die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten nichts beobachtet haben oder ihnen nichts berichtet wurde. In diesem Zuge enthielten die Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens einen expliziten Hinweis, dass die Fragen nicht aufgrund dessen beantwortet werden

sollten, was die Eltern glaubten, sondern immer nur auf der Grundlage dessen, was die Eltern gesehen haben oder ihnen berichtet wurde. „Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt. Für den GHD-CTB können 3 Domänenwerte und ein Gesamtwert berechnet werden. Dies erfolgt durch Aufsummierung der Ergebnisse der domänenspezifischen Items jeder Einzeldomäne und Umrechnung auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten. Der Gesamtwert entspricht dem Mittelwert der 3 Domänenwerte. Ein höherer Wert steht dabei für eine größere Therapiebelastung. Fehlende Items („Weiß nicht“-Antworten wurden als fehlend behandelt) sind zulässig und werden bei der Auswertung berücksichtigt, wenn nicht mehr als ein Item in jeder Domäne fehlt.

Es liegen Auswertungen des GHD-CTB in den Studien REAL 3 und REAL 4 für die 3 Domänen und den Gesamtwert zu Woche 26 und zu Woche 52 vor. Eine Erhebung zu Baseline war in beiden Studien nicht vorgesehen, da das Instrument Therapiebelastungen erheben soll und nach Angaben des pU nicht zum Einsatz bei therapie-naiven Personen geeignet ist.

Nach Angaben des pU war in der Studie REAL 3 ursprünglich die Auswertung anhand eines „Summscores“ geplant, der dem Wert von 6 definierten Items (Items 1, 3, 5, 8, 9 und 10) aus der final validierten Fassung des Fragebogens entspricht. Ergebnisse aus der Studie REAL 3 für beide Auswertungen werden vom pU berichtet.

Bewertung

Die Ausführungen des pU aus dem Modul 4 zu den unterschiedlichen Auswertungen in der Studie REAL 3 können in den Studienunterlagen nicht gänzlich nachvollzogen werden. Für die Nutzenbewertung erscheint die Auswertung des Gesamtwerts sowie der Domänenwerte relevant, die auch im Rahmen der Publikation gewählt und validiert wurden.

Nachvollziehbar erscheint dagegen, dass das Instrument nicht zu Baseline eingesetzt wurde, da es sich um therapie-naive Personen handelt. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit Bezug zu Baseline sind damit nicht möglich und es können ausschließlich Gruppenunterschiede im Studienverlauf ausgewertet werden.

Patientenrelevanz

Analog dem GHD-CIM ist auch der GHD-CTB multidimensional und strukturell ähnlich dem Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Allerdings entspricht die Therapiebelastung nur einem Teilaspekt der Lebensqualität, die zudem bereits mit dem GHD-CIM valide erfasst ist. Der Einordnung des Instruments zur Lebensqualität durch den pU kann somit nicht uneingeschränkt gefolgt werden, da es sich insbesondere bei den Items der physischen Domäne eher um Aspekte der Sicherheit handelt (z. B. Schmerzen und Stechen durch die Injektionen).

Im Fall des GHD-CTB wurde sowohl eine selbstberichtete Version (PRO) als auch eine fremdberichtete Version (ObsRO) entwickelt und validiert. Sofern eine Beurteilung der Belastung durch die Kinder und Jugendlichen selbst möglich erscheint, wird ein Selbstbericht prinzipiell präferiert. In den Studien REAL 3 und REAL 4 kam der GHD-CTB PRO jedoch nicht zum Einsatz, obwohl Kinder > 8 Jahre in den Studien eingeschlossen waren. Der pU begründet dies mit der relativ jungen Patientenpopulation in den Studien (wenige älter als 8 Jahre) und praktischen Vorteilen beim Einsatz und der Auswertung von nur einer Fragebogenversion. Zudem stelle die ObsRO-Version aufgrund der Anweisung keine Proxybewertung dar, sondern sei von Beobachtung und Befragung getrieben. Auch wenn nicht mit einer gänzlich objektiven und übereinstimmenden Bewertung von Kind und Elternteil auszugehen ist, erscheint die Berücksichtigung des GHD-CTB ObsRO über alle Studienteilnehmenden hinweg in der vorliegenden Konstellation angemessen.

Validität

Der Entwicklung des GHD-CTB lag dieselbe qualitative Studie wie der des GHD-CIM zugrunde (siehe auch Endpunkt „GHD-CIM“) [2,5]. Aus diesen qualitativen Daten wurden die ersten Vorversionen entworfen, mit jeweils 14 Items, die jedoch inhaltlich vergleichbar sind: a) eine PRO-Version für Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis unter 13 Jahren und b) eine ObsRO-Version für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte von Kindern im Alter von 4 bis unter 9 Jahren. Dabei identifizierten die Autoren eine physische, eine emotionale und eine beeinträchtigende Domäne als 3 relevante Bereiche mit einer GHD-Behandlungsbelastung.

Die Validierung der GHD-CTB-Fragebögen erfolgte anschließend ebenfalls in der gleichen nicht-interventionellen, multizentrischen Studie wie die des GHD-CIM (siehe auch Endpunkt „GHD-CIM“) [7]. Nach einer nachvollziehbar beschriebenen Reduktion redundanter Items, enthielt das finale Item-Set 14 Items in 3 Domänen. Analog zum GHD-CIM zeigen sich ausgeprägte Deckeneffekte in beiden Versionen des CHD-CTB (bis zu 83 %). Dies bedeutet, dass keine weitere Verbesserung erreicht werden kann. Bei beiden Versionen waren jeweils ca. 25 % der Personen behandlungsnah bei Studienbeginn und es ist unklar, ob der Fragebogen zu Baseline vor Gabe der ersten Dosis Wachstumshormone eingesetzt wurde.

Da sich nach Auffassung der Autoren die Ergebnisse zwischen PRO- und ObsRO-Version nach Angaben des pU nicht substantiell unterscheiden, erfolgt die Validierung des GHD-CTB auf einem gepoolten Datenset für die ObsRO- und PRO-Version gemeinsam. Dieses Vorgehen ist kritisch zu sehen, da eine unterschiedliche Performanz der beiden Versionen im Rahmen der psychometrischen Validierung nicht auszuschließen ist. Nur für einzelne Gütekriterien liegen separate Auswertungen vor. In explorativen und konfirmatorischen Faktorenanalysen des gepoolten Datensets konnte die theoretisch angenommene Fragebogenstruktur weitgehend bestätigt werden.

Sowohl die PRO- als auch die ObsRO-Version erwiesen sich als reliabel (Test-Retest und interne Konsistenz) im Gesamtwert sowie den Domänenwerten, mit Ausnahme einer etwas schwächeren Test-Retest-Reliabilität in der Domäne „Beeinträchtigung“. Im gepoolten Datenset konnten die Hypothesen zur konvergenten Validität, in Form von Korrelationen zu verwandten Konstrukten, weitgehend bestätigt werden. Dagegen konnte bei der Known-Groups-Validität nur die Hypothese bestätigt werden, dass eine längere Vorbereitung und Verabreichung der Injektion (< 2 Minuten, 2–5 Minuten, > 5 Minuten) zu einer größeren emotionalen Belastung führt. Die Hypothesen für die anderen Domänen (weniger Schmerz bei längerer Behandlung) und den Gesamtwert (geringere Belastungen bei Kindern mit früherem Behandlungsstart) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Analysen zur Änderungssensitivität berücksichtigen ausschließlich behandlungsnah Personen zu Baseline und zu Woche 12, bei denen in der Folge eine Behandlung initiiert wurde. Da der pU selbst ausführt, dass das Instrument eigentlich nicht zum Einsatz bei therapienaiven Personen geeignet ist, bestehen Unklarheiten zum Vorgehen in der Publikation. Nach Initiieren der Wachstumshormontherapie zeigt sich in allen Domänen eine Verringerung der Behandlungsbelastung, weshalb die Ergebnisse nicht abschließend nachvollzogen werden können.

Insgesamt verbleiben trotz umfangreicher Entwicklungs- und Konzeptionsstudien erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Validität des CHD-CTB. Diese äußern sich in einer gepoolten Validierung von PRO- und ObsRO-Version, hohen Deckeneffekten, inkonsistenten Ergebnissen zur Konstruktvalidität und unklaren Daten zur Änderungssensitivität. Die krankheitsspezifische Lebensqualität ist zudem bereits valide mit dem GHD-CIM erfasst und Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in beiden AWG in allen Studien erhoben und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) sowie den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B) war ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jegliches unerwartete medizinische Ereignis bei einer Testperson, die eine Medikation erhalten hat. Dieses muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen. Ein UE konnte jedes nachteilige und unerwartete Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefundes) oder Symptom sowie jede Erkrankung sein, das/die vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels zeitlich assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird oder nicht.

In allen Studien umfasste die Definition explizit:

- Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung,
- ein klinisch signifikanter, anormaler Laborbefund.

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) umfasste die Definition zusätzlich:

- Missbrauch: Anhaltender oder sporadischer, absichtlicher übermäßiger Gebrauch eines Arzneimittels, der mit schädlichen körperlichen oder psychologischen Wirkungen einhergeht (z. B.: Überdosierung mit der Absicht, Schaden zu verursachen).
- Fehlgebrauch: Situationen, in denen das Arzneimittel absichtlich und in unangemessener Weise abweichend vom Protokoll oder den Bedingungen für die Genehmigung zum Inverkehrbringen verwendet wird.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittel-Wechselwirkung oder vermuteten Überdosierung des Prüfpräparats (nur REAL 4 (AWG A)).

Die Kodierung erfolgte anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1 (REAL 2), Version 20.0 (REAL 1), Version 21.0 (REAL JP, REAL 3) sowie Version 24.1 (REAL 4), unter Verwendung der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT).

Der Schweregrad von UE wurde in AWG A (REAL 3 und REAL 4) wie folgt bestimmt:

Tabelle 10: Definition der Schweregrade von UE in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)

Schweregrad UE	REAL 3	REAL 4
Mild	Keine oder vorübergehende Symptome, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.	Ein Ereignis, das leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und zu keiner Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten führt.
Moderat	Ausgeprägte Symptome, mäßige Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.	Ein Ereignis, das spürbare Beschwerden verursacht und die normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt.
Schwer	Erhebliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; inakzeptabel.	Ein Ereignis, das an der Durchführung täglicher Aktivitäten hindert.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Der Schweregrad von UE wurde in AWG B (REAL 1, REAL 2 und REAL JP) wie folgt bestimmt:

- Mild: Keine vorübergehende Symptomatik; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.
- Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.
- Schwer: Erhebliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; inakzeptabel.

In allen Studien ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) definiert als ein Ereignis, das

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- in einer stationären Hospitalisierung oder deren Verlängerung resultiert,
- eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit herbeiführt, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, Funktionen des täglichen Lebens auszuüben zur Folge hat,
- in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler (bei Nachkommen) resultiert sowie
- wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar im Tode resultieren, lebensbedrohlich sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen; diese können als SUE gewertet werden, wenn sie, einem angemessenen ärztlichen Urteil nach, die Patientin / den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.

In den Studien REAL 4 (AWG A) und REAL JP (AWG B) mussten folgende UE 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 x oberer Normbereich (ULN) und Gesamtbilirubin > 2 x ULN, wenn keine alternative Ätiologie vorhanden ist.

In allen Studien (AWG A und B) wurden „Reaktionen an der Injektionsstelle“ als UE definiert, die eine zusätzliche Datenerhebung erfordern. In der Studie REAL JP wurden, auch in außerplanmäßigen Visiten, folgende Ereignisse im eCRF berichtet: Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Juckreiz, Rötungen, Verhärtungen, Grübchen, Schwellungen, Makulae, Hämatome, Blutungen und andere Symptome/Befunde. In der Studie REAL 1 sollte im Fall von lokaler Verträglichkeitsreaktion eine Einstufung nach 0 (keine), 1 (mild), 2 (moderat) oder 3 (schwer) erfolgen und ebenfalls folgendes im eCRF dokumentiert werden: Schmerzen, Jucken, Schwellung (in mm), Rötung (in mm), Härtung (in mm), Abtasten auf Anzeichen von Hautvertiefungen.

Eine Erhebung von UE von besonderem Interesse war in allen Studien nicht geplant.

In den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A) wurden alle UE berücksichtigt, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis Woche 52 auftraten. In der Studie REAL 1 (AWG B) wurden alle UE berücksichtigt, die nach erster Einnahme der Studienmedikation bis Woche 35 auftraten. In der Studie REAL 2 (AWG B) wurden alle UE berücksichtigt, die nach erster Einnahme der Studienmedikation bis Woche 27 auftraten. In der Studie REAL JP (AWG B) wurden alle UE berücksichtigt, die nach erster Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Studienende (Woche 53) oder 14 Tage nach letzter Dosis (je nachdem was früher eintritt) auftraten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die studienindividuelle Schweregradeinteilungen der UE in beiden AWG werden als sachgerecht beurteilt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für das AWG A findet sich in Tabelle 11 und für das AWG B in Tabelle 12.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien REAL 3 und REAL 4 (AWG A)

Studienvisite Endpunkt	Screening	Randomisierung	Woche 4	Woche 13	Woche 26 + 1 Tag	Woche 39	Woche 52 + 1 Tag ¹⁾
Todesfälle		kontinuierlich					
Körpergröße (z-Score)	x	x		x	x	x	x
GHD-CIM ObsRO		x			x		x
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich					

¹⁾ In der Studie REAL 4 war die Visite zu Woche 52 + 5 Tage.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; ObsRO: Observer-Reported Outcome.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)

Studienvisite Endpunkt	Screening	Randomisierung	Woche 25 + 1 Tag ¹⁾ nach Dosis	Woche 33 + 4 Tage	Nachbeobachtung ²⁾
Todesfälle		kontinuierlich			
TRIM-AGHD ³⁾⁴⁾		x	x	x	
SF-36 ³⁾⁴⁾		x	x	x	
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich			

¹⁾ In der Studie REAL 2 war die Visite zu Woche 25 + 4 Tage.

²⁾ In der Studie REAL 2 erfolgte die Erhebung von UE bis Woche 27, in der Studie REAL 1 bis Woche 35 und in der Studie REAL JP bis Woche 53.

³⁾ Erhebung nur in der Studie REAL 1.

⁴⁾ Die PRO-Fragebögen müssen nach allen nüchternheitsbezogenen Untersuchungen, aber vor allen anderen Studien-Untersuchungen zu der entsprechenden Visite durchgeführt werden.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; PRO: Patient-Reported Outcome; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

In der Studie REAL 3 sind die statistischen Analysen im finalen Protokoll V7.0 (12.09.2022) und in der Studie REAL 4 im finalen Protokoll V9.0 (19.12.2022) beschrieben.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten haben. Personen wurden entsprechend der zugewiesenen Behandlung ausgewertet (für Wirksamkeitsendpunkte verwendet).
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten haben. Personen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet (für Sicherheitsendpunkte verwendet).

Datenschnitte

In der Studie REAL 3 liegen fünf Datenschnitte vor:

- 13.04.2018 (geplante Interimsanalyse am Ende der kontrollierten Hauptphase (nach 26 Wochen))
- 12.10.2018 (geplante Interimsanalyse am Ende der kontrollierten Extensionsphase (nach 52 Wochen))
- 11.10.2019 (geplante Interimsanalyse während der kontrollierten Sicherheitsextensionsphase (nach 104 Wochen))
- 09.10.2020 (geplante Interimsanalyse am Ende der einarmigen Sicherheitsextensionsphase (nach 156 Wochen))
- 19.11.2021 (nicht a priori geplant (nach 208 Wochen))

In der Studie REAL 4 liegen 2 Datenschnitte vor:

- 03.12.2021 (geplante Interimsanalyse nach 52 Wochen)
- 22.12.2022 (nicht geplante Interimsanalyse nach 104 Wochen, einarmige Sicherheitsextensionsphase)

In AWG A werden aus der Studie REAL 3 die aktiv kontrollierte Haupt- und Extensionsphase (52 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 12.10.2018) sowie unterstützend die 104-wöchige aktiv kontrollierte Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 11.10.2019) für die Nutzenbewertung herangezogen und aus der Studie REAL 4 die aktiv kontrollierte Hauptphase (52 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 03.12.2021).

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

In den Studien REAL 3 und REAL 4 waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

In der Studie REAL 3 waren zur Bestimmung der Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Körpergröße (z-Score) (nach 52 Wochen) Analysen mittels Mixed Model for Repeated Measurement (MMRM) geplant. In der Studie REAL 4 war die Auswertung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) präspezifiziert. In beiden Analysen wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (REAL 3: Region sowie Altersgruppe und Geschlecht im Merkmal „Rest der Welt“; REAL 4: Region, Altersgruppe, Geschlecht und GH-Konzentration) berücksichtigt.

In den Studie REAL 3 und REAL 4 waren zur Bestimmung der Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den GHD-CIM ObsRO (nach 52 Wochen) MMRM-Analysen prä-spezifiziert. Post hoc wurde eine Responderanalyse für eine Verbesserung in der Gesamtskala des GHD-CIM ObsRO zu Woche 52 mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite (0–100) vorgelegt. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Die Analyse erfolgte unadjustiert. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden in beiden Studien post hoc unadjustierte relative Risiken (RR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mittels nichtparametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

In der Studie REAL 4 waren im Studienprotokoll zwei Beobachtungszeiträume definiert:

- „on-treatment“: Beobachtungszeitraum ab der ersten Verabreichung und bis zum letzten Studienkontakt, Visite 7 (Woche 52) oder 14 Tage nach der letzten Verabreichung, je nachdem was zuerst eintrat.
- „in-trial“: Beobachtungszeitraum ab der ersten Verabreichung und bis Visite 7 (Woche 52) oder bis zum letzten Studienkontakt, je nachdem was zuerst eintrat.

Für das Nutzendossier wurden für alle Auswertungen der beiden Studien REAL 3 und REAL 4 der „in-trial“-Beobachtungszeitraum verwendet. Für die Studie REAL 3 wurde der „in-trial“-Beobachtungszeitraum post hoc definiert. Für die Studie REAL 4 ist nur 1 Therapieabbruch (< 1 %) bis Woche 52 dokumentiert. In der Studie REAL 3 ereigneten sich 2 Therapieabbrüche (14 %) im Somatotropin-Arm bis Woche 52 und eine weitere Person in jedem Behandlungsarm wurde in der Sicherheitsexension der Studie REAL 3 nicht behandelt. Da sich keine Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Auswertungen mit „on-treatment“- und „in-trial“-Beobachtungszeitraum“ in der Studie REAL 4 zeigten, wird die „in-trial“-Auswertung insgesamt als adäquat angesehen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In den Studien REAL 3 und REAL 4 wurden keine Imputationen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte geplant noch durchgeführt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Metaanalytische Auswertungen

Post hoc erfolgten metaanalytische Auswertungen der Studien REAL 3 und REAL 4. Mit Ausnahme des Cut-off-Werts zur Diagnose eines GHD mit ≤ 7 ng/ml in der Studie REAL 3 und ≤ 10 ng/ml in der Studie REAL 4 sind die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien vergleichbar; der Cut-off-Wert bei Personen aus Japan betrug in beiden Studien ≤ 6 ng/ml. Auch hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte und der Studienlänge sind die Studien miteinander vergleichbar. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, welche generell auf eine unzureichende Vergleichbarkeit der Studie REAL 3 zur Studie REAL 4 schließen lassen und somit eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien per se ausschließen würden.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien nach 52 Wochen verwendet der pU ein Modell mit festem Effekt, was als adäquat erachtet wird. Die Heterogenität der Studienergebnisse wurde mittels des statistischen Maßes I^2 eingeschätzt. Als weiteres Heterogenitätsmaß wurde der p-Wert eines Heterogenitätstests angegeben. Bei statistisch signifikant heterogenen Ergebnissen für die Heterogenitätsstatistik (p-Wert < 0,05) wurden die gepoolten Effekte vom pU zwar dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Metaanalyse in diesem Fall nicht dargestellt. Zudem wurde vom pU eine Nullzellenkorrektur vorgenommen, wenn in einem Behandlungsarm einer Studie kein einziges Ereignis auftrat, und die Metaanalyse wurde nach-

folgend durchgeführt. Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis bei einem Endpunkt auftrat, wurden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Als Heterogenitätstest wird der F-Test angegeben, jedoch wird bei Metaanalysen üblicherweise der Q-Test verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass eine valide Einschätzung der Heterogenität mit beiden statistischen Maßen möglich war.

2.4.2 AWG B: Erwachsene mit GHD

In der Studie REAL 1 sind die statistischen Analysen im finalen Protokoll V6.0 (29.05.2015) beschrieben. Ein separater SAP V2.0 wurde am 20.06.2017 finalisiert, kurz vor Datenbankschluss (23.06.2017). Der SAP beschreibt im Detail die aktualisierte geplante Analyse des Endpunkts „TRIM-AGHD“ und den Grund für die Aktualisierung der Analyse. Für die Studien REAL 2 und REAL JP liegen keine separaten SAP vor. Die statistischen Analysen sind in den jeweiligen Originalstudienprotokollen beschrieben und erfolgten vor den Datenschnitten.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten haben. Personen wurden entsprechend der zugewiesenen Behandlung ausgewertet (für Wirksamkeitseindpunkte verwendet).
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Behandlung erhalten haben. Personen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet (für Sicherheitseindpunkte verwendet).

Datenschnitte

Für die Studie REAL 1 werden die Ergebnisse zum Ende der vergleichenden Hauptphase (34 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 23.06.2017) herangezogen. Für die Studie REAL 2 werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Studienende (26 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 25.02.2016) herangezogen. Für die Studie REAL JP werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Studienende (52 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 22.11.2018;) herangezogen. Für alle 3 Studien waren keine Interimsanalysen geplant.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP erfolgten die Analysen wie präspezifiziert. Für die Sicherheitseindpunkte in der Studie REAL JP wurden post hoc unadjustierte RR mit 95%-KI mittels nichtparametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet. Für die Studien REAL 1 und REAL 2 liegen keine UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklasse sowie keine RR vor.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

2.5.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

Tabelle 13: Verzerrungspotential der Studien REAL 3 und REAL 4 bis Woche 52

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
REAL 3	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch
REAL 4	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign: Patientinnen und Patienten sowie Studienpersonal waren aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung des Studienmedikaments (wöchentliche vs. tägliche Injektion) unverblindet. Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studien REAL 3 und REAL 4 als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte beider Studien wird in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien REAL 3 und REAL 4

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Nein ¹⁾²⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<i>Körpergröße (z-Score)</i>					
REAL 3 / REAL 4 (Woche 52)	Ja ³⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
REAL 3 (Woche 156)	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch ⁵⁾
<i>GHD-CIM ObsRO</i>					
REAL 3 (Woche 52 / Woche 156)	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾⁷⁾	Unklar ⁸⁾	Nein	Hoch ⁵⁾
REAL 4	Nein ¹⁾	Nein ⁹⁾	Unklar ⁸⁾	Nein	Hoch ⁵⁾
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
REAL 3 (Woche 52 / Woche 156)	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch ¹⁰⁾
REAL 4	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch ¹⁰⁾

¹⁾ Offenes Studiendesign.

²⁾ Da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, geht die fehlende Verblindung nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotential einher.

³⁾ Die Messungen der Körpergröße wurden in beiden Studien von geschultem Personal durchgeführt, das gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war.

⁴⁾ Zu Woche 156 liegen Daten für alle 14 Personen (100 %) im Somapacitan-Arm und für 11 Personen (78,6 %) im Somatropin-Arm vor.

- ⁵⁾ Die fehlende Verblindung und der hohe Anteil an fehlenden Werten führen zu einem hohen Verzerrungspotential.
- ⁶⁾ Eine Person im Somatropin-Arm (7 %) hatte keinen Rücklauf zu Baseline und konnte somit keine Verbesserung zu Woche 52 erreichen. Es wird von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.
- ⁷⁾ Zu Woche 156 liegen Daten für 13 Personen (92,9 %) im Somapacitan-Arm und für 11 Personen (78,6 %) im Somatropin-Arm vor.
- ⁸⁾ Die RR und p-Werte der dichotomen Variablen basieren auf einer unadjustierten Post-hoc-Berechnung, wohingegen bei der stetigen Auswertung gemäß Protokoll eine Adjustierung vorgesehen war (REAL 3: Stratifiziert nach Region sowie Altersgruppe und Geschlecht im Merkmal „Rest der Welt“; REAL 4: Stratifiziert nach Region, Altersgruppe, Geschlecht und GH-Konzentration).
- ⁹⁾ Zu Baseline liegen Daten für 98 Personen (77,2 %) im Somapacitan-Arm und für 53 Personen (84,1 %) im Somatropin-Arm vor. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.
- ¹⁰⁾ Da es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt, wird aufgrund fehlender Verblindung von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: GH: Wachstumshormon; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; ITT: Intention-to-Treat; ObsRO: Observer-Reported Outcome; RR: Relatives Risiko.

2.5.2 AWG B: Erwachsene mit GHD

Tabelle 15: Verzerrungspotential der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
REAL 1	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Unklar ²⁾	Hoch
REAL 2	Ja	Ja	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Nein	Hoch
REAL JP	Ja	Ja	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Personen im Somapacitan-Arm waren nur verblindet gegenüber Placebo-Gabe. Der für die Nutzenbewertung relevante aktiv kontrollierte Vergleich von Somapacitan zu Somatropin war dagegen nicht verblindet, woraus ein hohes Verzerrungspotential resultiert. Die Auswirkungen der Verblindung gegenüber Placebo sind unklar.

²⁾ Personen im Somapacitan-Arm nahmen deskriptiv häufiger eine orale Östrogentherapie ein als Personen im Somatropin-Arm (31,7 vs. 19,3 %).

³⁾ Offenes Studiendesign: Patientinnen und Patienten sowie Studienpersonal waren aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung des Studienmedikaments (wöchentliche vs. tägliche Injektion) unverblindet. Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Nein ¹⁾²⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
TRIM-AGHD (nur REAL 1)	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch ³⁾
SF-36 (nur REAL 1)	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch ³⁾

¹⁾ Offenes Studiendesign.

²⁾ Da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, geht die fehlende Verblindung nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotential einher.

³⁾ Da es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt, wird aufgrund fehlender Verblindung von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 17: Allgemeine Angaben; Studien REAL 3 und REAL 4

Allgemeine Angaben	REAL 3		REAL 4	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 132	Somatropin N = 68
FAS / Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
Studienperiode von 52 W abgeschlossen, n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
Behandlung abgeschlossen (52 W) ²⁾ , n (%)	14 (100)	12 (85,7)	131 (99,2)	68 (100)
Abbruch Einnahme der Studienmedikation, n (%)	0 (0)	2 (14,3)	1 (0,8)	0 (0)
Aufgrund von:				
UE	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Sicherheitsextension abgeschlossen (156 W), n (%)	14 (100)	12 (85,7)	-	-
Abbruch der Sicherheitsextension, n (%)	0 (0)	2 (14,3)	-	-
Protokollverletzung		1 (7,1)		
Andere		1 (7,1)		
Behandelt in Sicherheitsextension ³⁾ , n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-
Behandlung abgeschlossen (156 W) ²⁾ , n (%)	13 (92,9)	12 (85,7)	-	-
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max) ⁴⁾	1.100 (371; 1.103)	1.093 (45; 1.188)	370 (56; 458)	369 (364; 387)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max) ⁵⁾	1.094 (1.082; 1.097)	1.094 (379; 1.197)	370 (358; 458)	370 (365; 388)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der jeweiligen Studienperiode.

³⁾ Eine Person des Somapacitan-Arms wurde aufgrund des Rückzugs der Einverständniserklärung durch die Eltern nicht in der Sicherheitsextensionsphase weiterbehandelt, nahm jedoch weiterhin an den Studienvisiten teil. Eine Person folgte Protokollversion 1, gemäß der die Visite 7 (Woche 52) die letzte Studienvisite darstellte. Diese Person hat die Sicherheitsextension erfolgreich absolviert und wurde daher als „Sicherheitsextension abgeschlossen“ und „Behandlung abgeschlossen“ gewertet. Dabei handelt es sich offensichtlich um eine Person des Somatropin-Arms.

⁴⁾ Die Behandlungsdauer wurde berechnet als Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zum letzten Tag der randomisierten Behandlung für Somatropin und plus sechs Tage für Somapacitan oder bis Woche 156 (REAL 3) bzw. Woche 52 (REAL 4), je nachdem, was zuerst eintrat.

⁵⁾ Die Beobachtungsdauer wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Studienbesuch berechnet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; W: Wochen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS

Charakterisierung der Studienpopulation	REAL 3		REAL 4	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 132	Somatropin N = 68
<i>Alter (Jahre)</i>				
MW (SD)	6,1 (2,3)	5,9 (2,0)	6,4 (2,2)	6,4 (2,4)
Median (min; max)	6 (3; 10)	6 (4; 10)	6,2 (2,5; 10,8)	6,2 (2,7; 11,0)
<i>Altersgruppe¹⁾²⁾, n (%)</i>				
< 6 Jahre	8 (57,1)	7 (50,0)	64 (48,5)	33 (48,5)
≥ 6 Jahre	6 (42,9)	7 (50,0)	68 (51,5)	35 (51,5)
<i>Geschlecht¹⁾²⁾, n (%)</i>				
weiblich	6 (42,9)	5 (35,7)	33 (25,0)	18 (26,5)
männlich	8 (57,1)	9 (64,3)	99 (75,0)	50 (73,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
asiatisch	8 (57,1)	6 (42,9)	46 (34,8)	28 (41,2)
kaukasisch/weiß	6 (42,9)	7 (50,0)	78 (59,1)	36 (52,9)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	1 (1,5)
andere	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
nicht berichtet	0 (0)	0 (0)	7 (5,3)	3 (4,4)
<i>Länder¹⁾²⁾, n (%)</i>				
Brasilien	0 (0)	1 (7,1)		
Türkei	0 (0)	1 (7,1)		
Ukraine	1 (7,1)	4 (28,6)	8 (6,1)	6 (8,8)
USA	2 (14,3)	1 (7,1)	34 (25,8)	18 (26,5)
Deutschland	2 (14,3)	0 (0)	1 (0,8)	2 (2,9)
Indien	4 (28,6)	3 (21,4)	11 (8,3)	9 (13,2)
Israel	2 (14,3)	0 (0)	4 (3,0)	1 (1,5)
Japan	3 (21,4)	3 (21,4)	19 (14,4)	11 (16,2)
Slowenien	0 (0)	1 (7,1)	2 (1,5)	0 (0)
Australien			1 (0,8)	0 (0)
Frankreich			6 (4,5)	1 (1,5)
Italien			3 (2,3)	1 (1,5)
Kanada			1 (0,8)	0 (0)
Korea			12 (9,1)	4 (5,9)
Lettland			2 (1,5)	0 (0)
Polen			0 (0)	1 (1,5)
Russland			17 (12,9)	4 (5,9)
Schweiz			1 (0,8)	1 (1,5)
Serbien			3 (2,3)	2 (2,9)
Spanien			0 (0)	2 (2,9)
Thailand			3 (2,3)	2 (2,9)
Vereinigtes Königreich			4 (3,0)	3 (4,4)
<i>Ursache des Wachstumshormonmangels, n (%)</i>				
idiopathisch	13 (92,9)	12 (85,7)	115 (87,1)	61 (89,7)
organisch	1 (7,1)	2 (14,3)	17 (12,9)	7 (10,3)
<i>Höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest²⁾³⁾ (µg/l) zu Baseline</i>				
MW (SD)	4,1 (2,4)	4,0 (2,0)	4,9 (2,5)	4,1 (2,8)
Median (min; max)	5,3 (0,1; 6,9)	4,6 (0,8; 6,6)	5,2 (0,3; 9,8)	3,9 (0; 9,5)

Charakterisierung der Studienpopulation	REAL 3		REAL 4	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 132	Somatropin N = 68
<i>Körpergröße (cm) zu Baseline</i>				
MW (SD)	97,7 (16,4)	98,4 (13,8)	102,3 (12,5)	100,2 (15,0)
Median (min; max)	95,2 (64,3; 123,0)	98,6 (78,5; 120,5)	100,4 (74,9; 128,2)	97,9 (58,2; 128,6)
<i>Körpergröße (z-Score)</i>				
MW (SD)	-3,8 (2,0)	-3,4 (1,1)	-3,0 (1,0)	-3,5 (1,5)
Median (min; max)	-2,9 (-8,1; -2,0)	-3,2 (-5,5; -2,2)	-2,7 (-8,2; -1,4)	-3,0 (-9,5; 1,9)
<i>IGF-1 (z-Score) zu Baseline</i>				
MW (SD)	-2,0 (1,0)	-2,1 (0,7)	-2,0 (1,0)	-2,3 (1,0)
Median (min; max)	-1,6 (-4,1; -0,8)	-1,9 (-3,5; -1,0)	-1,9 (-4,9; 0,2)	-2,2 (-5,0; -0,4)
<i>Knochenalter (Jahre) zur Screening-Untersuchung</i>				
MW (SD)	3,7 (2,0)	3,4 (1,8)	4,2 (1,7)	4,2 (2,0)
Median (min; max)	3,0 (1,3; 7,8)	2,8 (1,5; 6,8)	4,0 (0,3; 9,0)	3,5 (1,3; 9,0)

¹⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in der Studie REAL 3.

²⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in der Studie REAL 4.

³⁾ In der Studie REAL 4 war die höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest (< 7,0 vs. ≥ 7,0 ng/ml) ein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung, in der Studie REAL 3 ist ein Cut-off von ≤ 7 ng/ml in der GH-Konzentration als Einschlusskriterium festgelegt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GH: Wachstumshormon; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien REAL 3 und REAL 4 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in den Studien REAL 3 und REAL 4 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.1.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In den Studien REAL 3 und REAL 4 traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

3.1.3 Morbidität

Der primäre Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ der Studien REAL 3 und REAL 4 wird im Anhang dargestellt.

Körpergröße (z-Score)

Die Ergebnisse zur Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 in den Studien REAL 3 und REAL 4 sowie zu Woche 156 in der Studie REAL 3 sind in Tabelle 19 dargestellt. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 84\%$, p-Wert (F-Test) = 0,043) wurden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht berichtet.

Tabelle 19: Veränderung der Körpergröße (z-Score); Studien REAL 3 und REAL 4, FAS

Körpergröße (z-Score)	REAL 3		REAL 4	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 132	Somatropin N = 68
Baseline				
n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
MW (SD)	-3,84 (2,0)	-3,39 (1,1)	-2,99 (1,0)	-3,47 (1,5)
Woche 52				
n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
MW (SD)	-2,39 (1,2)	-2,41 (0,8)	-1,78 (0,9)	-2,09 (1,1)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>				
n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
MW (SE)	1,42 (0,1)	1,07 (0,1)	1,25 (0,0)	1,30 (0,1)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	0,35 [0,05; 0,65]; 0,022		-0,05 [-0,18; 0,08]; 0,43	
Hedges' g [95%-KI]	0,65 [-0,11; 1,41]		-	
Woche 156				
n (%)	14 (100)	11 (78,6)	-	-
MW (SD)	-1,16 (0,8)	-1,42 (1,2)	-	-
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 156</i>				
n (%)	14 (100)	11 (78,6)	-	-
MW (SE)	2,66 (0,1)	2,17 (0,1)	-	-
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	0,49 [0,13; 0,86]; 0,009		-	
Hedges' g [95%-KI]	0,46 [-0,34; 1,26]		-	

¹⁾ Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt.

²⁾ Studie REAL 4: ANCOVA mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; GH: Wachstumshormon; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.1.4 Lebensqualität

GHD-CIM ObsRO

In der Studie REAL 4 wurde der GHD-CIM ObsRO nur in den Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung vorlag. Dadurch nahmen insgesamt 10 randomisierte Personen (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nicht an der Erhebung des Fragebogens teil und die Auswertungen beschränken sich auf 127 Personen im Somapacitan-Arm und 63 im Somatropin-Arm. Die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verbesserung im GHD-CIM ObsRO (Gesamtscore) von ≥ 15 Punkten zu Woche 52 in den Studien REAL 3 und REAL 4 sowie die metaanalytische Auswertung ist in Tabelle 20 dargestellt. Für die Studie REAL 3 liegen darüber hinaus weitere Langzeitdaten zum GHD-CIM ObsRO zu Woche 156 vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtscore als auch in den 3 Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO zwischen den Behandlungsgruppen in den beiden Studien zu Woche 52. Die Auswertungen der Langzeitdaten zu Woche 156 zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede, sowohl im Gesamtscore als auch in den 3 Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie REAL 3.

Tabelle 20: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung im GHD-CIM ObsRO (Gesamtscore) von ≥ 15 Punkten; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS

GHD-CIM ObsRO – Gesamtscore ¹⁾	REAL 3		REAL 4		Metaanalyse	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 127 ²⁾	Somatropin N = 63 ²⁾	Somapacitan N = 141	Somatropin N = 77
<i>Baseline</i>						
n (%)	14 (100)	13 (92,9)	98 (77,2)	53 (84,1)	112 (79,4)	66 (85,7)
MW (SD)	27,8 (11,7)	30,0 (16,7)	30,6 (14,1)	34,2 (15,9)	30,3 (13,8)	33,4 (16,0)
<i>Woche 52</i>						
n (%)	14 (100)	14 (100)	113 (89,0)	55 (87,3)	127 (90,1)	69 (89,6)
MW (SD)	15,1 (7,3)	26,6 (20,7)	22,7 (12,3)	23,4 (11,2)	21,9 (12,1)	24,0 (13,5)
<i>Woche 156</i>						
n (%)	13 (92,9)	11 (78,6)	-	-	-	-
MW (SD)	18,2 (7,4)	20,2 (13,6)				
Verbesserung zu Woche 52 um ≥ 15 Punkte						
n (%) ³⁾	6 (42,9)	3 (21,4)	30 (23,6)	17 (27,0)	36 (25,5)	20 (26,0)
RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,00 [0,62; 6,45]; 0,27		0,88 [0,52; 1,46]; 0,74		0,98 [0,61; 1,57]; 0,94	
Verbesserung zu Woche 156 um ≥ 15 Punkte						
n (%) ³⁾	5 (35,7)	2 (14,3)	-	-	-	-
RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,50 [0,58; 10,80]; 0,24					

¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast.

²⁾ Insgesamt 10 Personen der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind nicht in das FAS eingeschlossen.

³⁾ Bezogen auf das FAS.

⁴⁾ Post hoc berechnet: RR mit 95%-KI mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet, unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.

⁵⁾ Metaanalyse: Post hoc berechnet; Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; ObsRO: Observer-Reported Outcome; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

3.1.5 Sicherheit

In den Studien REAL 3 und REAL 4 wurden alle UE berücksichtigt, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis Woche 52 auftraten. In der Studie REAL 4 war die Beobachtungszeit mit 370 Tagen im Median in beiden Studienarmen gleich. Für die Studie REAL 3 liegen keine Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Zeitraum vor. Aus den Daten für die gesamte Haupt- und Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen) geht jedoch hervor, dass die mediane Beobachtungsdauer mit 1.094 Tagen für beide Studienarme vergleichbar ist.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	REAL 3			REAL 4			Metaanalyse		
	Somapacitan N = 14 <i>n (%)</i>	Somatropin N = 14 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 132 <i>n (%)</i>	Somatropin N = 68 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 146 <i>n (%)</i>	Somatropin N = 82 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾³⁾
Woche 52									
UE (ergänzend dargestellt)	13 (92,9)	13 (92,9)	-	94 (71,2)	41 (60,3)	-	107 (73,3)	54 (65,9)	-
Schwere UE	0 (0)	0 (0)	-	4 (3,0)	1 (1,5)	2,06 [0,23; 18,08]; 0,62	- ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
SUE	1 (7,1)	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]; k. A.	6 (4,5)	2 (2,9)	1,55 [0,32; 7,45]; 0,62	7 (4,8)	3 (3,7)	1,31 [0,35; 4,93]; 0,69
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	0 (0)	0 (0)	-	- ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
Woche 156									
UE (ergänzend dargestellt)	14 (100)	14 (100)	-	-	-	-	-	-	-
Schwere UE	0 (0)	1 (7,1)	0,33 [0,01; 7,55]; 0,52	-	-	-	-	-	-
SUE	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.	-	-	-	-	-	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	-	-	-	-	-	-

¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztafeln) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.

²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

³⁾ Post hoc berechnet; Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test.

⁴⁾ Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, war vom pU keine Metaanalyse vorgesehen. Forest-Plot und Heterogenitätstest liegen nicht vor, daher werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht dargestellt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 22: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) in einem Studienarm zu Woche 52; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation

UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	REAL 3			REAL 4			Metaanalyse		
	Somapacitan N = 14 n (%)	Somatropin N = 14 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 132 n (%)	Somatropin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 146 n (%)	Somatropin N = 82 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (57,1)	9 (64,3)	0,89 [0,49; 1,62]; 0,82	50 (37,9)	27 (39,7)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,85	58 (39,7)	36 (43,9)	0,90 [0,66; 1,24]; 0,54
Infektionen der oberen Atemwege	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Nasopharyngitis	3 (21,4)	2 (14,3)	1,50 [0,29; 7,65]; 0,74	15 (11,4)	7 (10,3)	1,10 [0,47; 2,58]; 0,85	18 (12,3)	9 (11,0)	1,12 [0,53; 2,39]; 0,76
Grippe	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Tonsillitis	2 (14,3)	0 (0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Rhinitis	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (21,4)	2 (14,3)	1,50 [0,29; 7,65]; 0,74	14 (10,6)	7 (10,3)	1,03 [0,44; 2,43]; 0,98	17 (11,6)	9 (11,0)	1,06 [0,50; 2,27]; 0,88
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (14,3)	1 (7,1)	2,00 [0,20; 19,6]; 0,68	23 (17,4)	11 (16,2)	1,08 [0,56; 2,08]; 0,87	25 (17,1)	12 (14,6)	1,17 [0,62; 2,20]; 0,63
Fieber	1 (7,1) ⁶⁾	0 (0) ⁶⁾	3,00 [0,13; 67,9]; 0,52 ⁶⁾	10 (7,6)	7 (10,3)	0,74 [0,29; 1,85]; 0,62	11 (7,5)	7 (8,5)	0,88 [0,36; 2,19]; 0,79
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)⁶⁾	1 (7,1)⁶⁾	0,33 [0,01; 7,55]; 0,52⁶⁾	19 (14,4)	7 (10,3)	1,40 [0,62; 3,16]; 0,45	19 (13,0)	8 (9,8)	1,33 [0,61; 2,91]; 0,47
Kopfschmerzen	₃₎	₃₎	₃₎	16 (12,1)	6 (8,8)	1,37 [0,56; 3,35]; 0,57	₅₎	₅₎	₅₎

UE jeglichen Schweregrads <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	REAL 3			REAL 4			Metaanalyse		
	Somapacitan N = 14 n (%)	Somatropin N = 14 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 132 n (%)	Somatropin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 146 n (%)	Somatropin N = 82 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾³⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (14,3)	1 (7,1)	2,00 [0,20; 19,6]; 0,68	15 (11,4)	4 (5,9)	1,93 [0,67; 5,60]; 0,24	17 (11,6)	5 (6,1)	1,91 [0,73; 4,99]; 0,19
Schmerz in einer Extremität	1 (7,1) ⁶⁾	0 (0) ⁶⁾	k. A.	12 (9,1)	2 (2,9)	3,09 [0,71; 13,4]; 0,12	13 (8,9)	2 (2,4)	3,65 [0,84; 15,8]; 0,08
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (21,4)	0 (0)	7,00 [0,39; 124]; 0,10	15 (11,4)	4 (5,9)	1,93 [0,67; 5,60]; 0,24	18 (12,3)	4 (4,9)	2,53 [0,89; 7,22]; 0,08
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.	17 (12,9)	5 (7,4)	1,75 [0,68; 4,54]; 0,31	19 (13,0)	7 (8,5)	1,52 [0,67; 3,47]; 0,32
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	4 (28,6)	2 (14,3)	2,00 [0,43; 9,21]; 0,53	13 (9,8)	5 (7,4)	1,34 [0,50; 3,60]; 0,62	17 (11,6)	7 (8,5)	1,36 [0,59; 3,15]; 0,47
Husten	0 (0)	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Untersuchungen	2 (14,3)	1 (7,1)	2,00 [0,20; 19,6]; 0,68	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Hämatologie-Test anomal	2 (14,3)	0 (0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Anämie	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	₃₎	₃₎	₃₎	₅₎	₅₎	₅₎

- ¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.
 - ²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.
 - ³⁾ Keine Darstellung, da die Inzidenz unter 10 % bzw. weniger als 10 Personen in einem Studienarm beträgt.
 - ⁴⁾ Post hoc berechnet; Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test.
 - ⁵⁾ Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, war vom pU keine Metaanalyse vorgesehen. Forest-Plot und Heterogenitätstest liegen nicht vor, daher werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht dargestellt.
 - ⁶⁾ Die Ergebnisse der Studie wurden trotz Unterschreiten einer Inzidenz von 10 % dargestellt, da die Inzidenz in der Metaanalyse in einem Arm 10 % bzw. 10 Personen überschreitet.
- Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 23: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm zu Woche 156; Studie REAL 3, Sicherheitspopulation

Studie REAL 3 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Somapacitan N = 14 n (%)	Somatropin N = 14 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (78,6)	11 (78,6)	1,00 [0,68; 1,47]; k. A.
Nasopharyngitis	3 (21,4)	3 (21,4)	1,00 [0,24; 4,13]; k. A.
Grippe	2 (14,3)	3 (21,4)	0,67 [0,13; 3,40]; 0,74
Virale Gastroenteritis	2 (14,3)	0 (0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22
Sinusitis	2 (14,3)	0 (0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22
Gastroenteritis	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.
Tonsillitis	2 (14,3)	0 (0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22
Atemwegsinfektion	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68
Rhinitis	1 (7,1)	3 (21,4)	0,33 [0,04; 2,83]; 0,35
Infektion der oberen Atemwege	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68
Bronchitis	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (42,9)	3 (21,4)	2,00 [0,62; 6,45]; 0,27
Fieber	4 (28,6)	2 (14,3)	2,00 [0,43; 9,21]; 0,53
Erkrankungen des Nervensystems	2 (14,3)	4 (28,6)	0,50 [0,11; 2,30]; 0,53
Kopfschmerzen	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (14,3)	4 (28,6)	0,50 [0,11; 2,30]; 0,53
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (42,9)	3 (21,4)	2,00 [0,62; 6,45]; 0,27
Erbrechen	3 (21,4)	1 (7,1)	3,00 [0,35; 25,5]; 0,35
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (28,6)	0 (0,0)	9,00 [0,53; 153]; 0,04
Hauteinriss	2 (14,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (50,0)	6 (42,9)	1,17 [0,52; 2,60]; 0,85
Allergische Rhinitis	4 (28,6)	3 (21,4)	1,33 [0,36; 4,90]; 0,78
Husten	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (21,4)	2 (14,3)	1,50 [0,29; 7,65]; 0,74
Untersuchungen	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.
Hämatologie-Test anomal	2 (14,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 95,6]; 0,22
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (14,3)	3 (21,4)	0,67 [0,13; 3,40]; 0,74
Anämie	2 (14,3)	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.
Augenerkrankungen	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68
Erkrankungen des Immunsystems	1 (7,1)	2 (14,3)	0,50 [0,05; 4,90]; 0,68

- ¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.
- ²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE traten in keiner SOC oder in keinem PT bei $\geq 5\%$ der Personen in den Studien REAL 3 und REAL 4 bis Woche 52 auf und bis Woche 156 nicht bei mehr als einer Person im Somapacitan- oder Somatropin-Arm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Kein SUE einer SOC oder eines PT trat in der Studie REAL 3 zu Woche 52 und Woche 156 bei mehr als einer Person (7,1 %) im Somapacitan- oder Somatropin-Arm auf. Kein SUE einer SOC oder eines PT trat in der Studie REAL 4 zu Woche 52 bei $\geq 5\%$ der Personen in einem Studienarm auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den Studien REAL 3 und REAL 4 wurden Reaktionen an der Injektionsstelle über eine zusätzliche Datenerhebung erhoben. Reaktionen an der Injektionsstelle traten in der Studie REAL 3 bis Woche 52 nicht auf; bis Woche 156 trat bei jeweils einer Person in den Behandlungsarmen ein Ereignis auf. In der Studie REAL 4 wurden alle aufgetretenen Reaktionen als mild klassifiziert.

Tabelle 24: Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien REAL 3 und REAL 4, Sicherheitspopulation

Reaktionen an der Injektionsstelle	REAL 3			REAL 4			Metaanalyse		
	Somapacitan N = 14 n (%)	Somatropin N = 14 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 132 n (%)	Somatropin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapacitan N = 146 n (%)	Somatropin N = 82 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾³⁾
Woche 52	0 (0)	0 (0)	-	2 (1,5)	3 (4,4)	0,34 [0,06; 2,01]; 0,26	- ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
Woche 156	1 (7,1)	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]; k. A.	-	-	-	-	-	-

¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.

²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

³⁾ Post hoc berechnet: Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald Test.

⁴⁾ Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, war vom pU keine Metaanalyse vorgesehen. Forest-Plot und Heterogenitätstest liegen nicht vor, daher werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht dargestellt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

UE von besonderem Interesse

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

3.2 AWG B: Erwachsene mit GHD

3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 25: Allgemeine Angaben; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Allgemeine Angaben	REAL 1		REAL 2		REAL JP	
	Somapacitan N = 121	Somatropin N = 119	Somapacitan N = 61	Somatropin N = 31	Somapacitan N = 46	Somatropin N = 16
Randomisiert	121 (100)	119 (100)	61 (100)	31 (100)	46 (100)	16 (100)
Behandlung erhalten	120 (99,2)	119 (100)	61 (100)	31 (100)	46 (100)	16 (100)
FAS / Sicherheitspopulation ¹⁾	120 (99,2)	119 (100)	61 (100)	31 (100)	46 (100)	16 (100)
Behandlung abgeschlossen ²⁾	115 (95,0)	108 (90,8)	57 (93,4)	28 (90,3)	45 (97,8)	14 (87,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ³⁾ Aufgrund von:	0 (0)	4 (3,4)	4 (6,6)	3 (9,7)	0 (0)	1 (6,3)
UE	0 (0)	4 (3,4)	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0)	0 (0)	3 (4,9)	2 (6,5)	0 (0)	0 (0)
Anderer Grund ⁴⁾	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)
Studie abgeschlossen ⁵⁾	114 (94,2)	105 (88,2)	58 (95,1)	28 (90,3)	45 (97,8)	15 (93,8)
Abbruch der Studie Aufgrund von:	7 (5,8)	14 (11,8)	3 (4,9)	3 (9,7)	1 (2,2)	1 (6,3)
UE	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	5 (4,1)	12 (10,1)	2 (3,3)	2 (6,5)	1 (2,2)	1 (6,3)
Andere	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max) ⁶⁾	238 (7; 259)	238 (1; 280)	182 (7; 196)	182 (10; 184)	364 (189; 364)	364 (81; 364)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max) ⁶⁾	245 (8; 329)	245 (28; 401)	190 (5; 204)	190 (11; 192)	372 (197; 378)	372 (82; 372)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der jeweiligen Behandlungsperiode bzw. dem Ende der Hauptphase in der Studie REAL 1.

- ³⁾ Der pU gibt an, dass einige Personen die Behandlung aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht abschließen konnten und die Abbruchgründe unter Studienabbruch aufgeführt seien. Aufgrund einer abweichenden Anzahl von Studien- und Behandlungsabbrüchen sind die Gründe für die Behandlungsabbrüche in der Studie REAL 1 insgesamt unklar.
- ⁴⁾ Diagnose Diabetes mellitus.
- ⁵⁾ Alle Personen, die nicht an der Extensionsphase von REAL 1 teilnahmen, wurden als Studienabbrecher in der Hauptphase aufgeführt. Es ist unklar, auf wie viele Personen dies zutrifft.
- ⁶⁾ Bezogen auf FAS / Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, FAS

Charakterisierung der Studienpopulation	REAL 1		REAL 2		REAL JP	
	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119	Somapacitan N = 61	Somatropin N = 31	Somapacitan N = 46	Somatropin N = 16
<i>Alter (Jahre)</i>						
MW (SD)	44,6 (14,3)	45,7 (15,3)	48,1 (16,2)	51,7 (17,1)	54,1 (12,1)	49,3 (11,5)
Median (min; max)	44 (23; 75)	46 (23; 77)	51 (19,0; 77,0)	57 (20,0; 72,0)	54 (20; 75)	49 (32; 71)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>						
23–64 Jahre ¹⁾ / 18–64 Jahre ²⁾	107 (89,2)	101 (84,9)	50 (82,0)	23 (74,2)	34 (73,9)	14 (87,5)
≥ 65 Jahre	13 (10,8)	18 (15,1)	11 (18,0)	8 (25,8)	12 (26,1)	2 (12,5)
<i>Geschlecht³⁾⁴⁾, n (%)</i>						
weiblich	62 (51,7)	61 (51,3)	28 (45,9)	14 (45,2)	22 (47,8)	7 (43,8)
männlich	58 (48,3)	58 (48,7)	33 (54,1)	17 (54,8)	24 (52,2)	9 (56,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>						
asiatisch	34 (28,3)	36 (30,3)	12 (19,7)	6 (19,4)	46 (100)	16 (100)
kaukasisch/weiß	82 (68,3)	76 (63,9)	36 (59,0)	18 (58,1)	0 (0)	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,7)	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Hawaiis o. anderer pazifischer Inseln	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
andere	1 (0,8)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nicht berichtet	0 (0)	2 (1,7)	13 (21,3)	7 (22,6)	0 (0)	0 (0)

Charakterisierung der Studienpopulation	REAL 1		REAL 2		REAL JP	
	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119	Somapacitan N = 61	Somatropin N = 31	Somapacitan N = 46	Somatropin N = 16
<i>Länder³⁾, n (%)</i>						
Dänemark	0 (0)	0 (0)	16 (26,2)	6 (19,4)	0 (0)	0 (0)
Frankreich	0 (0)	0 (0)	13 (21,3)	7 (22,6)	0 (0)	0 (0)
Deutschland	3 (2,5)	3 (2,5)	8 (13,1)	5 (16,1)	0 (0)	0 (0)
Japan	18 (15,0)	18 (15,0)	11 (18,0)	6 (19,4)	46 (100)	16 (100)
Schweden	0 (0)	2 (1,7)	4 (6,6)	4 (12,9)	0 (0)	0 (0)
Vereinigtes Königreich	1 (0,8)	6 (5,0)	9 (14,8)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)
Australien	13 (10,8)	10 (8,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Indien	11 (9,2)	11 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lettland	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Litauen	1 (0,8)	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malaysia	4 (3,3)	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polen	8 (6,7)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rumänien	12 (10,0)	14 (11,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Russland	7 (5,8)	6 (5,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Südafrika	4 (3,3)	4 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Türkei	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ukraine	3 (2,5)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
USA	31 (25,8)	34 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Frauen auf oraler Östrogentherapie, n (%)</i>						
ja	38 (31,7)	23 (19,3)	9 (14,8)	4 (12,9)	4 (8,7)	0 (0)
nein	82 (68,3)	96 (80,7)	52 (85,3)	27 (87,1)	42 (91,3)	16 (100)
<i>Dosis der Somatropin-Vortherapie (mg)</i>						
MW (SD)	-	-	0,5 (0,3)	0,5 (0,9)	0,3 (0,2)	0,3 (0,1)
Median (min; max)			0,4 (0,1; 2,1)	0,3 (0,1; 5,0)	0,3 (0,1; 1,0)	0,2 (0,2; 0,7)
<i>Dauer der Somatropin-Vortherapie (Jahre)</i>						
MW (SD)	-	-	N = 37 8,1 (8,2)	N = 23 5,6 (4,2)	2,0 (1,9)	1,8 (1,1)
Median (min; max)			6,0 (0; 37,0)	6,0 (1,0; 17,0)	1,3 (0,5; 7,3)	1,2 (0,6; 3,9)

Charakterisierung der Studienpopulation	REAL 1		REAL 2		REAL JP	
	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119	Somapacitan N = 61	Somatropin N = 31	Somapacitan N = 46	Somatropin N = 16
<i>Auftreten des GHD, n (%)</i>						
Kindesalter	38 (31,7)	33 (27,7)	24 (39,3)	10 (32,3)	9 (19,6)	2 (12,5)
Kindesalter – idiopathisch	21 (17,5)	21 (17,6)	6 (9,8)	3 (9,7)	4 (8,7)	1 (6,3)
Kindesalter – organisch	17 (14,2)	12 (10,1)	18 (29,5)	7 (22,6)	5 (10,9)	1 (6,3)
Erwachsenenalter	82 (68,3)	86 (72,3)	37 (60,7)	21 (67,7)	37 (80,4)	14 (87,5)
<i>Körpergröße (m)</i>						
MW (SD)	1,65 (0,10)	1,64 (0,14)	1,69 (0,11)	1,68 (0,14)	1,61 (0,10)	1,65 (0,06)
Median (min; max)	1,65 (1,38; 1,87)	1,64 (1,07; 1,93)	1,67 (1,46; 1,94)	1,66 (1,29; 1,90)	1,61 (1,30; 1,81)	1,63 (1,57; 1,77)
<i>Körpergewicht (kg)</i>						
MW (SD)	76,2 (21,0)	76,0 (22,7)	82,1 (17,6)	81,0 (21,8)	69,4 (22,7)	67,9 (12,0)
Median (min; max)	72,9 (44,5; 134,1)	74,1 (22,5; 140,9)	80,5 (46,8; 121,8)	77 (50,5; 151,2)	64,5 (34,5; 150,5)	63,7 (54,0; 93,3)
<i>BMI (kg/m²)</i>						
MW (SD)	27,9 (6,3)	27,7 (6,2)	28,6 (5,0)	28,5 (5,6)	26,4 (6,7)	24,8 (3,7)
Median (min; max)	27,0 (17,6; 47,2)	26,8 (17,0; 45,0)	28,8 (19,3; 42,3)	27,7 (21,0; 42,4)	24,3 (17,0; 51,9)	24,6 (19,2; 32,8)
<i>IGF-1 (z-Score) zu Baseline</i>						
MW (SD)	-2,5 (1,3)	-2,5 (1,3)	0,3 (1,5)	0,9 (1,2)	0,6 (0,7)	0,9 (0,8)
Median (min; max)	-3,0 (-5,0; 1,0)	-2,0 (-6,0; 1,0)	1,0 (-4,0; 3,0)	1,0 (-2,0; 3,0)	1,0 (-1,0; 2,0)	1,0 (-1,0; 2,0)
<i>Diabetes -Status³⁾, n (%)</i>						
vorhanden	7 (5,8)	6 (5,0)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
nicht vorhanden	113 (94,2)	113 (95,0)	61 (100)	30 (96,8)	46 (100)	16 (100)
<i>Krankheitsdauer in Jahren (Zeit seit Diagnose)</i>						
MW (SD)	N = 88 4,7 (8,3)	N = 84 3,6 (5,9)	N = 42 9,9 (6,9)	N = 22 9,2 (5,6)	6,4 (4,1)	6,4 (3,0)
Median (min; max)	1,0 (0; 39,0)	1,0 (0; 29,0)	8,0 (1,0; 24,0)	8,0 (1,0; 22,0)	6,2 (0,8; 17,0)	6,4 (1,8; 11,9)

¹⁾ Altersgruppe in der Studie REAL 1.

²⁾ Altersgruppe in den Studien REAL 2 und REAL JP.

³⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in den Studien REAL 1 und REAL 2.

⁴⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in der Studie REAL JP.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GHD: Wachstumshormonmangel; IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 27: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation

Exposition mit der Studienmedikation	REAL 1		REAL 2		REAL JP	
	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119	Somapacitan N = 61	Somatropin N = 31	Somapacitan N = 46	Somatropin N = 16
<i>Dauer der Exposition</i>						
MW (SD)	232,0 (36,2)	225,5 (48,0)	177 (28,6)	171,8 (34,5)	360,2 (25,8)	338,5 (75,4)
Median (min; max)	238 (7; 259)	238 (1; 280)	182 (7; 196)	182 (10; 184)	364 (189; 364)	364 (81; 364)
Dosisanpassungen, n (%)						
Unterbrechung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Erhöhung						
Reduktion						
<i>Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)</i>						
MW (SD)	N = 118 2,5 (1,5)	N = 114 0,3 (0,2)	N = 58 2,1 (1,6)	N = 30 0,2 (0,1)	N = 46 1,8 (1,1)	N = 15 0,2 (0,1)
Median (min; max)	2,0 (0,5; 8,0)	0,3 (0,1; 1,1)	1,5 (0,1; 8,0)	0,2 (0,1; 0,7)	1,5 (0,1; 4,8)	0,2 (0,1; 0,4)
<i>IGF-1 (z-Score)¹⁾, n (%)</i>						
0–2	62 (51,2)		34 (55,7)		36 (78,3)	
> 0	63 (52,1)	_2)	34 (55,7)	_2)	37 (80,4)	_2)
< 0	57 (47,1)		26 (42,6)		9 (19,6)	
> 2	1 (0,8)		0 (0)		1 (2,2)	
fehlend	1 (0,8)		1 (1,6)		0 (0)	

¹⁾ Nach Angaben des pU im Nutzendossier bezieht sich der Messzeitpunkt des IGF-1-Spiegels (z-Score) auf das Ende der Dosistitration.

²⁾ Es wurden vom pU keine Angaben für den Somatropin-Arm gemacht.

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

3.2.3 Morbidität

Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ in der Studie REAL 1 wird im Anhang dargestellt.

3.2.4 Lebensqualität

TRIM-AGHD

Die Veränderung im TRIM-AGHD zu Woche 34 in der Studie REAL 1 ist in Tabelle 28 dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen (mit Ausnahme der kognitiven Domäne) des TRIM-AGHD zuungunsten von Somapacitan im Vergleich zu Somatropin.

Tabelle 28: Veränderung im TRIM-AGHD zu Woche 34; Studie REAL 1, FAS (Datenschnitt: 23.06.2017)

Studie REAL 1 TRIM-AGHD	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119
Gesamtwert¹⁾		
<i>Baseline</i>		
n (%)	119 (99)	118 (99)
MW (SD)	46,62 (18,19)	46,00 (15,94)
<i>Woche 34²⁾</i>		
n (%)	117 (97,5)	113 (95,0)
MW (SD)	40,91 (16,56)	35,51 (16,57)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 34</i>		
n (%)	116 (97)	109 (92)
MW (SE)	-5,71 (12,69)	-9,99 (13,64)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert³⁾	4,99 [1,84; 8,14]; 0,002	

¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast.

²⁾ Entspricht allen Personen, bei denen die abschließende Visite 14 (Woche 34) durchgeführt wurde.

³⁾ Veränderung von Baseline zu Woche 25 und Woche 34 mittels MMRM mit Behandlung, Beginn der GHD-Erkrankung, Geschlecht, Region, Diabetes-Status sowie Interaktion von Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren und TRIM-AGHD-Wert zu Baseline als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GHD: Wachstumshormonmangel; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency.

SF-36

Tabelle 29: Veränderung im SF-36 zu Woche 34; Studie REAL 1, FAS (Datenschnitt: 23.06.2017)

Studie REAL 1 SF-36	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119
Psychische Summenskala¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	117 (98) 44,79 (11,70)	118 (99) 44,32 (11,56)
<i>Woche 34²⁾</i> n (%) MW (SD)	118 (98,3) 47,21 (11,58)	112 (91,1) 49,05 (10,58)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 34</i> n (%) MW (SE)	116 (97) 2,70 (9,29)	109 (93) 4,09 (10,19)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-1,70 [-3,93; 0,53]; 0,13	
Körperliche Summenskala¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	117 (98) 44,82 (9,17)	118 (99) 45,58 (8,49)
<i>Woche 34²⁾</i> n (%) MW (SD)	118 (98,3) 47,11 (8,05)	112 (91,1) 48,75 (7,75)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 34</i> n (%) MW (SE)	116 (97) 2,40 (6,53)	109 (93) 2,87 (6,33)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-1,00 [-2,50; 0,51]; 0,20	

¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

²⁾ Entspricht allen Personen, bei denen die abschließende Visite 14 (Woche 34) durchgeführt wurde.

³⁾ Veränderung von Baseline zu Woche 25 und Woche 34 mittels MMRM mit Behandlung, Beginn der GHD-Erkrankung, Geschlecht, Region, Diabetes-Status sowie Interaktion von Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren und SF-36-Wert zu Baseline als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GHD: Wachstumshormonmangel; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form-36 Health Survey.

3.2.5 Sicherheit

In der Studie REAL 1 gingen alle UE in die Auswertung ein, die in der 34-wöchigen Hauptstudienphase auftraten; die Beobachtungszeit war mit 245 Tagen im Median in beiden Studienarmen gleich. In der Studie REAL 2 wurden alle UE berücksichtigt, die bis zum Studienende zu Woche 27 auftraten; die Beobachtungsdauer war mit 190 Tagen im Median in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Sicherheitsauswertung der Studie REAL JP berücksichtigte alle UE, die bis zum Ende der Studie zu Woche 53 auftraten, wobei die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen 372 Tage betrug. Für die Studien REAL 1 und REAL 2 liegen für UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ keine SOC sowie keine RR vor.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 30: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	REAL 1			REAL 2			REAL JP		
	Somapacitan N = 120 n (%)	Somatropin N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 61 n (%)	Somatropin N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 46 n (%)	Somatropin N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
UE (ergänzend dargestellt)	87 (72,5)	95 (79,8)	-	53 (86,9)	21 (67,7)	-	43 (93,5)	11 (68,8)	-
Schwere UE	7 (5,8)	9 (7,6)	k. A.	5 (8,2)	2 (6,5)	k. A.	0 (0)	0 (0)	-
SUE	7 (5,8)	11 (9,2)	k. A.	4 (6,6)	2 (6,5)	k. A.	4 (8,7)	0 (0)	3,26 [0,18; 57,33]; 0,25
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	4 (3,4)	k. A.	1 (1,6)	1 (3,2)	k. A.	0 (0)	1 (6,3)	0,12 [0,01; 2,82]; 0,11

¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.

²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 31: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) in einem Studienarm; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation

UE jeglichen Schweregrads <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	REAL 1			REAL 2			REAL JP		
	Somapacitan N = 120 n (%)	Somatropin N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 61 n (%)	Somatropin N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 46 n (%)	Somatropin N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	32 (69,6)	8 (50,0)	1,39 [0,82; 2,35]; 0,17
Infektionen der oberen Atemwege	24 (20,0)	20 (16,8)	k. A.	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)
Nasopharyngitis	_3)	_3)	_3)	12 (19,7)	8 (25,8)	k. A.	22 (47,8)	5 (31,3)	1,53 [0,70; 3,36]; 0,28
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	11 (23,9)	1 (6,3)	3,83 [0,54; 27,3]; 0,13
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	_3)	_3)	_3)	k. A.	k. A.	k. A.	6 (13,0)	2 (12,5)	1,04 [0,23; 4,66]; 1,00
Fatigue	_3)	_3)	_3)	6 (9,8)	5 (16,1)	k. A.	_3)	_3)	_3)
Erkrankungen des Nervensystems	_3)	_3)	_3)	k. A.	k. A.	k. A.	7 (15,2)	2 (12,5)	1,22 [0,28; 5,27]; 0,87
Kopfschmerzen	10 (8,3)	10 (8,4)	k. A.	7 (11,5)	6 (19,4)	k. A.	_3)	_3)	_3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (23,9)	3 (18,8)	1,28 [0,41; 4,00]; 0,74
Arthralgie	8 (6,7)	10 (8,4)	k. A.	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)

UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	REAL 1			REAL 2			REAL JP		
	Somapacitan N = 120 n (%)	Somatropin N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 61 n (%)	Somatropin N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapacitan N = 46 n (%)	Somatropin N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	7 (15,2)	2 (12,5)	1,22 [0,28; 5,27]; 0,87
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	4 (8,7)	5 (31,3)	0,28 [0,09; 0,91]; 0,030
Ausschlag	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	0 (0)	3 (18,8)	0,05 [0,00; 0,95]; 0,004
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u Mediastinums	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	_3)	2 (4,3)	3 (18,8)	0,23 [0,04; 1,26]; 0,07

¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztafeln) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.

²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

³⁾ Keine Darstellung, da die Inzidenz unter 10 % bzw. weniger als 10 Personen in einem Studienarm beträgt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE traten in keiner SOC oder keinem PT bei $\geq 5\%$ der Personen in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE traten in keiner SOC oder keinem PT bei $\geq 5\%$ der Personen in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP auf

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP wurden Reaktionen an der Injektionsstelle über eine zusätzliche Datenerhebung erhoben. Reaktionen an der Injektionsstelle sind in Tabelle 32 abgebildet. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer klassifiziert.

Tabelle 32: Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP, Sicherheitspopulation

Reaktionen an der Injektionsstelle	REAL 1			REAL 2			REAL JP		
	Somapatitan N = 120 n (%)	Somatropin N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	Somapatitan N = 61 n (%)	Somatropin N = 31 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	Somapatitan N = 46 n (%)	Somatropin N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle	8 (6,7)	7 (5,9)	k. A.	2 (3,3)	0 (0)	k. A.	1 (2,2)	1 (6,3)	0,35 [0,02; 5,24]; 0,55

¹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztafeln) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet.

²⁾ Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

UE von besonderem Interesse

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Somapacitan

Somapacitan (Sogroya®) wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (Growth Hormone (GH)) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (Pediatric Growth Hormone Deficiency (GHD)) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (Adult Growth Hormone Deficiency (AGHD)) angewendet. Somapacitan wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht [27]. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 0,16 mg/kg/Woche bei Kindern und Jugendlichen [27]. Die Behandlung soll beendet werden, wenn die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter 2 cm/Jahr fällt oder das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen bzw. > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Epiphysenfugen entspricht. Bei Erwachsenen hängt die empfohlene Dosierung vom Alter und dem Therapiestatus (therapienaiv bzw. Wechsel von einem täglichen wachstumshormonhaltigen Arzneimittel) sowie bei Frauen von der Einnahme einer oralen Östrogentherapie (altersunabhängig) ab.

In AWG A (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit GHD) wurden in die Studien REAL 4 und REAL 3 präpubertäre Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 2 Jahren und 26 Wochen und ≤ 10 Jahren bei Jungen bzw. ≤ 9 Jahren bei Mädchen mit einem diagnostizierten GHD eingeschlossen, die zuvor keine Therapie mit einem Wachstumshormon oder dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) erhalten hatten, eine verminderte Körpergröße aufwiesen und deren Knochenalter geringer als das chronologische Alter zum Zeitpunkt des Screenings war. Der Altersbereich der eingeschlossenen Kinder lag bei 3–10 Jahren in der Studie REAL 3 und bei 2,5–10,8 Jahren in der Studie REAL 4. Somit entspricht die überwiegende Mehrheit der Kinder aus der Studie REAL 4 dem zugelassenen Altersbereich der Fachinformation [27]. Die Anfangsdosis entsprach in beiden Studien der von der Fachinformation empfohlenen Anfangsdosis von 0,16 mg/kg/Woche. Basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen und des IGF-1-Spiegels im Serum sollte die Somapacitan-Dosis für jede Person individuell angepasst werden. In den Studien REAL 4 und REAL 3 sind dagegen lediglich Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen und in der Studie REAL 4 Dosisreduktionen im Fall eines zu hohen IGF-1 (z-Score) ($> 2,5$) vorgesehen.

In AWG B (Erwachsene mit GHD) wurden in die Studie REAL 1 therapienaive Erwachsene im Alter von 23 bis 79 Jahren mit GHD eingeschlossen; in die Studien REAL 2 und REAL JP wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahre mit GHD eingeschlossen, die bereits mit humanem Wachstumshormon (hGH) behandelt wurden. Weder in der pivotalen Studie REAL 1 noch den supportiven Studien REAL 2 und REAL JP erfolgte der Einsatz von Somapacitan gänzlich Fachinformation-konform, der zufolge bei einer empfohlenen Anfangsdosis zwischen 1 und 4 mg/Woche abhängig von Therapieerfahrung, Alter und Erhalt einer oralen Östrogentherapie (siehe Tabelle 1) die Somapacitan-Dosis auch im weiteren Verlauf individuell angepasst werden muss [27]. Es wird empfohlen, die Dosis allmählich, je nach klinischem Ansprechen der Patientin / des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, in Abständen von 2 bis 4 Wochen schrittweise um 0,5 bis 1,5 mg zu erhöhen, bis zu einer Maximaldosis von 8 mg Somapacitan pro Woche. Der IGF-1-Spiegel im Serum (Bestimmung 3–4 Tage nach der Dosis) kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für den IGF-1 (z-Score) sollte laut Fachinformation der obere Normbereich angestrebt werden und 2 nicht überschreiten [27].

Abweichungen bestehen bspw. hinsichtlich einer deutlich kürzeren Auftitrierungsphase in allen Studien im Vergleich zu den in der Fachinformation genannten 12 Monaten. Auch stimmte allein in der Studie REAL 1 die Anfangsdosis mit den Vorgaben der Fachinformation überein. Ein gemäß Fachinformation vorgesehener Therapieabbruch bei nicht ausreichender Wirksamkeit war ebenfalls in keiner Studie vorgesehen. Zuletzt wurde, wie auch vom pU ausführlich im Nutzendossier

diskutiert, die in der Fachinformation beschriebene anzustrebende Abweichung des IGF-1-Spiegels (z-Score) von 0 bis 2 vom Referenzbereich von einem bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten in den Studien nicht erreicht. Allerdings handelt es sich bei der Berücksichtigung des IGF-1-Spiegels im Serum als Kontrollwert nur um eine „Kann“-Empfehlung zur Dosistitration. Auch bei der Bewertung der Behandlung sollte gemäß Fachinformation nur angestrebt werden, den IGF-1-Spiegel (z-Score) innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (0 und + 2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Nur sofern die behandelte Person dieses Kriterium nicht erreicht oder nicht das gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden [27]. Insofern scheinen auch weitere klinische Parameter bei der Bewertung der Therapie eine Rolle zu spielen, sodass bei einem Nicht-Erreichen des oberen Referenzbereichs nicht per se von einer nicht Fachinformation-konformen Dosierung/Behandlung ausgegangen werden kann. In Verbindung mit der deutlich kürzeren Dosistitration in den klinischen Studien mit nur 4 (REAL 1 und REAL 2) bzw. 5 (REAL JP) möglichen Dosissteigerungen und einem Nicht-Erreichen der in den Studien vorgegebenen Zielspannen des IGF-1 (z-Score) (REAL 1: -0,5 bis 1,75; REAL 2 und REAL JP: 0 bis 2) ist dennoch von einer Untertherapie der Patientinnen und Patienten in den Somapacitan-Interventionsarmen auszugehen. Dieses betrifft insbesondere die Studien REAL 1 und REAL 2. In der Studie REAL 1 haben nur 51,2 % (62/121) und in der Studie REAL 2 55,7 % (34/61) der Studienteilnehmenden der Somapacitan-Gruppe den Referenzbereich des IGF-1 (z-Score) der Fachinformation von 0 bis 2 in der 8-wöchigen Dosistitration der Hauptphase erreicht (siehe Tabelle 27). In der Studie REAL JP haben 80,4 % (37/46) der Studienteilnehmenden der Somapacitan-Gruppe den Zielbereich im Rahmen der 20-wöchigen Dosistitration erreicht. Eine von der European Medicines Agency (EMA) durchgeführte Simulationsstudie anhand der Studie REAL 1 legt dabei nahe, dass 90 % des Somapacitan-Behandlungsarms einen IGF-1 (z-Score) > 0 nach weiteren Titrationsschritten hätten erreichen können [10]. Subgruppenauswertungen in EPAR und Nutzendossier des pU deuten zudem auf eine Untertherapie bestimmter Patientengruppen hin, da der Anteil der Personen ohne Erreichen der Zielspanne von 0 bis 2 insbesondere bei Frauen und Jüngeren (≤ 25 Jahre) besonders groß war [10,15].

In beiden AWG wurden, abgesehen von REAL JP, alle Studien multinational durchgeführt. Insbesondere die großen, pivotalen Studien, REAL 4 (AWG A) und REAL 1 (AWG B), schlossen primär Personen aus Europa und den USA ein, darunter auch Patientinnen und Patienten aus Deutschland. Es ist daher insgesamt von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der japanischen Studie REAL JP ist vorliegend nicht abschließend bewertbar, jedoch scheint es gemäß Fachinformation zumindest keine Unterschiede hinsichtlich der Somapacitan-Exposition und des IGF-1-Ansprechens zwischen japanischen und europäischen Patientinnen und Patienten zu geben. Mangels ausreichender Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit wird die Studie REAL JP für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.2 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

4.2.1 Design und Methodik der Studien REAL 4 und REAL 3

Studiendesign

Die pivotale Studie REAL 4 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) oder Somatotropin (Norditropin®) (0,034 mg/kg/Tag) randomisiert, stratifiziert nach Region, Altersgruppe, Geschlecht und GH-Konzentration. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine kontrollierte Hauptphase (52 Wochen) und eine anschließende einarmige Sicherheitsextensions-

phase (156 Wochen). Eine Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die Studie ist noch laufend.

Die supportive Studie REAL 3 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Somapacitan bei therapie-naiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD. Die Studie ist doppelt verblindet für die 3 verschiedenen Somapacitan-Dosierungen, aber offen gegenüber dem aktiv kontrollierten Somatotropin-Arm. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die 3 verschiedenen Dosierungen der einmal wöchentlichen Behandlung mit Somapacitan (0,04 bzw. 0,08 oder 0,16 mg/kg/Woche) oder die einmal tägliche Behandlung mit Somatotropin (Norditropin®) 0,034 mg/kg/Tag randomisiert, stratifiziert nach Region sowie Altersgruppe und Geschlecht im Merkmal „Rest der Welt“. Diese Dosierungen erhielten die Studienteilnehmenden während der Haupt- und Extensionsphase (jeweils 26 Wochen). Nach 52 Wochen wurden Personen aller Somapacitan-Arme auf Somapacitan in der Fachinformation-konformen Dosierung 0,16 mg/kg/Woche umgestellt. Personen im Somatotropin-Arm führten ihre Behandlung fort (Sicherheitsextensionsphase, 104 Wochen). In der sich anschließenden Langzeitsicherheitsphase (208 Wochen) wurden dann auch alle Personen im Somatotropin-Arm ebenfalls auf Somapacitan (0,16 mg/kg/Woche) umgestellt. Eine Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. In die Studie wurden insgesamt 3 Kohorten eingeschlossen. Kohorte 1 durchlief die kontrollierte 52-wöchige Studienphase. In der späteren einarmigen Langzeitsicherheitsextensionsphase wurden 2 weitere GHD-Patientenkohorten mit unterschiedlichen Altersgruppen rekrutiert: Kohorte II (Kinder < 2 Jahre und 26 Wochen zum Zeitpunkt des Screenings) und Kohorte III (Mädchen > 9 und ≤ 17 Jahre und Jungen > 10 und ≤ 17 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings). Für die Nutzenbewertung ist nur Kohorte 1 in den kontrollierten 52-wöchigen und 156-wöchigen Studienphasen mit der Fachinformation-konformen Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan im Vergleich zu Somatotropin relevant. Die Studie ist noch laufend.

In AWG A werden aus der Studie REAL 4 die aktiv kontrollierte Hauptphase (52 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 03.12.2021) und aus der Studie REAL 3 die aktiv kontrollierte Haupt- und Extensionsphase (52 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 12.10.2018) sowie unterstützend die 104-wöchige aktiv kontrollierte Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 11.10.2019) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studienpopulation

In der Studie REAL 4 wurden 132 Personen in den Somapacitan-Arm und 68 in den Somatotropin-Arm randomisiert. Ein Therapieabbruch ist aufgrund einer Protokollverletzung dokumentiert. Diese Person wurde jedoch weiterbeobachtet, sodass insgesamt alle 132 Personen im Somapacitan-Arm die 52-wöchige Studienphase abschlossen. Im Somatotropin-Arm schlossen alle 68 Personen die 52-wöchige Behandlung ab.

In der Studie REAL 3 wurden jeweils 14 Personen in den Somapacitan-Arm 0,16 mg/kg/Woche bzw. Somatotropin-Arm randomisiert. Alle 14 Personen im Somapacitan-Arm schlossen die 52-wöchige Behandlung ab. Im Somatotropin-Arm brachen 2 Personen die Studienmedikation aufgrund von UE ab, wurden jedoch weiterbeobachtet, sodass insgesamt alle 14 Personen im Somapacitan-Arm die 52-wöchige Studienphase abschlossen. Die Sicherheitsextension bis Woche 156 schlossen ebenfalls alle Personen des Somapacitan-Arms ab. Dagegen brachen 2 Personen des Somatotropin-Arms die Studie ab und die Sicherheitsextension wurde von 12 Personen (85,7 %) abgeschlossen. Eine Behandlung erhielten 13 (92,9 %) bzw. 11 (78,6 %) der Patientinnen und Patienten in der Sicherheitsextension in der Somapacitan- bzw. Somatotropin-Behandlungsgruppe, die auch von allen Personen abgeschlossen wurde.

In der Studie REAL 4 war die mediane Behandlungsdauer mit 370 bzw. 369 Tagen vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie REAL 3 konnten keine Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die 52-wöchige Studienphase identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer war mit 1.100 vs. 1.093 Tagen für die gesamte Haupt- und Sicherheitsextensionsphase vergleichbar für beide Studienarme. Die Patientencharakteristika zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen sowohl in der Studie REAL 4 als auch der Studie REAL 3 weitestgehend vergleichbar (Tabelle 18). In der Studie REAL 4 beträgt das mediane Alter in beiden Studienarmen 6,2 Jahre, in der Studie REAL 3 beträgt es 6,0 Jahre. In der Studie REAL 4 waren 75,0 % der Studienteilnehmenden im Somapacitan-Arm und 73,5 % im Somatropin-Arm männlich, in der Studie REAL 3 lagen die Anteile bei 57,1 % bzw. 64,3 %. Ungefähr die Hälfte der Teilnehmenden beider Studien war europäischer Abstammung.

In den Studien REAL 4 bzw. REAL 3 wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml bzw. ≤ 7 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird ein Cut-off von < 8 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in 2 GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines GHD im Kindes- und Jugendalter empfohlen [8]. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Studie REAL 4 weniger stark betroffene Personen enthalten sind.

Das Verzerrungspotential der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien REAL 4 und REAL 3 wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Metaanalyse

Post hoc erfolgten metaanalytische Auswertungen der Studien REAL 4 und REAL 3. Mit Ausnahme des Cut-off-Werts zur Diagnose eines GHD mit ≤ 10 ng/ml in der Studie REAL 4 und ≤ 7 ng/ml in der Studie REAL 3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien vergleichbar. Der Cut-off-Wert bei Personen aus Japan betrug ≤ 6 ng/ml in beiden Studien. In der Studie REAL 4 wurden Personen u. a. anhand der höchsten im Simulationstest gemessenen GH-Konzentration stratifiziert (< 7 vs. ≥ 7 ng/ml). Auch hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte und der Studienlänge sind die Studien miteinander vergleichbar. Es konnten somit keine Hinweise identifiziert werden, welche generell auf eine unzureichende Vergleichbarkeit der Studie REAL 4 zur Studie REAL 3 schließen lassen und somit eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien per se ausschließen würden. Für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien nach 52 Wochen verwendet der pU ein Modell mit festem Effekt. Ausführungen zu den metaanalytischen Auswertungen sind Kapitel 2.4.1 zu entnehmen. Insgesamt wird das Vorgehen des pU als adäquat erachtet. Es bleibt unklar, inwiefern der F-Test als Heterogenitätstest im Rahmen der Metaanalyse angewendet werden konnte.

4.2.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In den Studien REAL 4 und REAL 3 traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

4.2.3 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde „Körpergröße (z-Score)“ in beiden Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der primäre Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ der Studien REAL 4 und REAL 3 wurde aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt liefert keine über die Körpergröße hinausgehende, für die Nutzenbewertung relevanten

Informationen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts wurden aus Transparenzgründen und in Analogie zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im AWG im Anhang dargestellt.

Die Veränderung der Körpergröße wurde in beiden Studien als z-Score ermittelt. In der Studie REAL 4 liegt für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatotropin vor. In der Studie REAL 3 liegt für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatotropin zu Woche 52 vor (Mittelwertdifferenz: 0,35 (95%-KI: [0,05; 0,65]); $p = 0,022$). Da das KI des Hedges' g die Relevanzschwelle von 0,2 nicht vollständig überschreitet, lässt sich kein klinisch relevanter Effekt ableiten. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatotropin zeigt sich auch in den Langzeitdaten bis Woche 156 in der Studie REAL 3 (Mittelwertdifferenz: 0,49 (95%-KI: [0,13; 0,86]); $p = 0,009$). Anhand von Hedges' g lässt sich kein klinisch relevanter Effekt ableiten. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 84\%$, $p = 0,043$) wird von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien REAL 4 und REAL 3 zu Woche 52 abgesehen. Gründe für diese Heterogenität werden vom pU nicht benannt. Neben der kleinen, potentiell stark selektierten Stichprobe der Phase-II-Studie REAL 3 ist in diesem Kontext auf die höheren Abweichungen im z-Score der Körpergröße der Somapacitan-Gruppe (MW: -3,84) gegenüber der Somatotropin-Gruppe (MW: -3,39) zu Baseline hinzuweisen. In der Studie REAL 4 zeigten sich größere Abweichungen zu Baseline im z-Score der Körpergröße dagegen im Somatotropin-Arm (MW: -2,99 vs. -3,47). Es ist nicht auszuschließen, dass die Heterogenität zwischen den Studien in Teilen durch eine Regression zur Mitte bzw. Aufholeffekten schwerer betroffener Personen geschuldet ist. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird trotz des offenen Studiendesigns in beiden Studien bis Woche 52 als niedrig eingestuft. Die Messungen wurden durch geschultes und für die Gruppenzuteilung verblindetes Personal durchgeführt. In der Studie REAL 3 wird für die Langzeitdaten des Endpunkts „Körpergröße (z-Score)“ aufgrund der fehlenden Werte zu Woche 156 im Somatotropin-Arm und der hohen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

4.2.4 Lebensqualität

In der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurde „GHD-CIM ObsRO“ in beiden Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Es handelt sich um ein krankheitspezifisches Instrument zur Einschätzung der Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 13 Jahren mit GHD. Die in den Studien REAL 4 und REAL 3 eingesetzte ObsRO-Version des Fragebogens soll durch die Eltern- bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes basierend auf deren Beobachtungen des täglichen Lebens und der Gesundheit des Kindes ausgefüllt werden.

In der Studie REAL 4 wurde der GHD-CIM ObsRO nur in den Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung vorlag. Dadurch nahmen insgesamt 10 bzw. je Studienarm 5 randomisierte Personen (aus Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nicht an der Erhebung des Fragebogens teil und die Auswertungen beschränken sich auf 127 Personen im Somapacitan-Arm und 63 im Somatotropin-Arm. Es wurden die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verbesserung im GHD-CIM ObsRO (Gesamtscore) von ≥ 15 Punkten zu Woche 52 in den Studien REAL 4 und REAL 3 sowie die metaanalytische Auswertung dargestellt. Für die Studie REAL 3 liegen darüber hinaus weitere Langzeitdaten zu Woche 156 vor. Zu Baseline liegen Daten für 98 Personen (77,2 %) im Somapacitan-Arm und 53 (84,1 %) im Somatotropin-Arm vor. Gründe für den hohen Anteil an fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht berichtet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Die post hoc durchgeführten Analysen erfolgten unadjustiert. Es ist unklar, warum die Adjustierungsvariablen aus den primär geplanten Auswertungen des GHD-CIM ObsRO in den Responderanalysen nicht berücksichtigt wurden. In den Studien REAL 4 und REAL 3 sowie der Metaanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtscore als auch

in den 3 Einzeldomänen des GHD-CIM ObsRO zwischen Somapacitan und Somatropin. Auch zu Woche 156 zeigte sich in der Studie REAL 3 kein statistisch signifikanter Unterschied im GHD-CIM ObsRO. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „GHD-CIM ObsRO“ wird in beiden Studien aufgrund der fehlenden Verblindung und in der Studie REAL 4 noch zusätzlich aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten zu Baseline in beiden Behandlungsarmen als hoch eingestuft.

4.2.5 Sicherheit

In den Studien REAL 4 und REAL 3 entspricht die Sicherheitspopulation dem FAS. In beiden Studien wurden alle UE berücksichtigt, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis Woche 52 auftraten („in-trial“-Beobachtungszeitraum). Diese Auswertung umfasst potentiell auch UE, die im Fall eines Therapieabbruchs nach Initiierung einer Wachstumshormon-Folgetherapie aufgetreten sind. Für die Studie REAL 4 ist nur 1 Therapieabbruch (< 1 %) bis Woche 52 dokumentiert. In der Studie REAL 3 ereigneten sich 2 Therapieabbrüche (14 %) im Somatropin-Arm bis Woche 52 und eine weitere Person in jedem Behandlungsarm wurde in der Sicherheitsextension der Studie REAL 3 nicht behandelt. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen noch während der Beobachtungszeit bis Woche 52 eine Folgetherapie begonnen wurde und ob UE dieser Folgetherapie mit in die Auswertungen eingingen. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Auswertungen mit „on-treatment“- und „in-trial“-Beobachtungszeitraum in der Studie REAL 4. Davon abgesehen war die Beobachtungszeit in der Studie REAL 4 mit 370 Tagen im Median in beiden Studienarmen gleich. Für die Studie REAL 3 liegen keine Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Zeitraum vor. Aus den Daten für die gesamte Haupt- und Sicherheitsextensionsphase (156 Wochen) der Studie REAL 3 geht jedoch hervor, dass die mediane Beobachtungsdauer mit 1.100 vs. 1.093 Tagen vergleichbar für beide Studienarme ist.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Den Ergebnissen der UE nach SOC und PT sind jedoch keine konkreten Hinweise darauf zu entnehmen.

Zu Woche 52 zeigten sich für schwere UE, SUE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, in den Studien REAL 4 und REAL 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Somapacitan im Vergleich zu Somatropin. Sofern in einer der Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Schwere UE sind in der Studie REAL 3 nicht aufgetreten. Daher liegt eine metanalytische Auswertung nur für SUE vor, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin zeigte. Aufgrund der Ergebnisse in den beiden einzelnen Studien REAL 4 und REAL 3 bei den schweren UE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wird studienübergreifend bei den Gesamtraten von keinen relevanten Unterschieden zwischen Somapacitan und Somatropin ausgegangen. Auch in den Langzeitdaten bis Woche 156 der Studie REAL 3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere UE, SUE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ gehörten zu den häufigsten UE in beiden Behandlungsarmen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Bei keinem UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin vor, weder auf Ebene der Einzelstudien noch in der Metaanalyse. Die Langzeitdaten bis Woche 156 der Studie REAL 3 zeigten einzig in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin (RR: 9,00 (95%-KI: [0,53; 153]); $p = 0,04$).

Schwere UE traten in keiner SOC oder keinem PT bei $\geq 5\%$ der Personen in den Studien REAL 4 und REAL 3 bis Woche 52 auf und bis Woche 156 nicht bei mehr als einer Person in beiden Behandlungsarmen. Kein SUE einer SOC oder eines PT trat in der Studie REAL 3 zu Woche 52 und zu Woche 156 bei mehr als einer Person (7,1 %) im Somapacitan- oder Somatropin-Arm auf. Kein SUE einer SOC oder eines PT trat in der Studie REAL 4 zu Woche 52 bei $\geq 5\%$ der Personen in einem Studienarm auf.

In den Studien REAL 4 und REAL 3 wurden Reaktionen an der Injektionsstelle über eine zusätzliche Datenerhebung erhoben. In der Studie REAL 4 zeigte sich für Reaktionen an der Injektionsstelle kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin; alle aufgetretenen Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als mild klassifiziert. Reaktionen an der Injektionsstelle traten in der Studie REAL 3 bis Woche 52 nicht auf; bis Woche 156 trat bei jeweils einer Person in den Behandlungsarmen ein Ereignis auf. UE von besonderem Interesse waren nicht definiert.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in beiden Studien aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Die EMA schätzt das Sicherheitsprofil von Somapacitan als ähnlich zu dem anderer Wachstumshormonprodukte ein [9].

4.3 AWG B: Erwachsene mit GHD

4.3.1 Design und Methodik der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP

Studiendesign

Die Studie REAL 1 ist eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte (doppelblinde) und aktiv kontrollierte (offene) Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu einmal wöchentlich verabreichtem Placebo und täglich angewendetem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 23 bis 79 Jahren) mit einem diagnostizierten GHD. Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 2:2:1 (Somapacitan : Somatropin : Placebo) in die Behandlungsgruppen randomisiert, stratifiziert nach Region, Geschlecht und Diabetes-Status. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine 35-wöchige Hauptphase (8 Wochen Dosistitration, 26 Wochen feste Dosierung, 1 Woche Wash-out) und eine anschließende Extensionsphase (8 Wochen Dosistitration, 44 Wochen feste Dosierung, 1 Woche Wash-out). In der Extensionsphase wurden Studienteilnehmende, die Placebo erhalten haben, auf Somapacitan umgestellt. Studienteilnehmende, die Somatropin erhalten haben, wurden im Verhältnis 1:1 den Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin zugeordnet. Die Studie ist beendet. Für die Nutzenbewertung wurde nur der aktiv kontrollierte Vergleich von Somapacitan im Vergleich zu Somatropin während der 35-wöchigen Hauptphase berücksichtigt. Aufgrund des Behandlungswechsels von Placebo-Kontrollen und Somatropin-Kontrollen in den Somapacitan-Arm in der Extensionsphase, sind diese Daten in ihrer Aussagekraft im Vergleich zur Hauptphase eingeschränkt.

Die Studie REAL 2 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 79 Jahren) mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden. Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin randomisiert, stratifiziert nach Region, Geschlecht und Diabetes-Status. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase und eine 27-wöchige Hauptphase (8 Wochen Dosistitration, 18 Wochen feste Dosierung, 1 Woche Wash-out). Die Studie ist beendet.

Die Studie REAL JP ist eine nationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 79 Jahren) mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden. Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 3:1 auf die Behandlungsgruppen Somapacitan und Somatropin randomisiert, stratifiziert nach Geschlecht. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase und eine 53-wöchige Hauptphase (20 Wochen Dosistitration, 32 Wochen feste Dosierung, 1 Woche Wash-out). Die Studie ist beendet.

In AWG B werden aus der Studie REAL 1 die Ergebnisse zum Ende der vergleichenden Hauptphase (34 Wochen Behandlung; Datenschnitt: 23.06.2017) für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die vergleichenden Studien REAL 2 und REAL JP werden jeweils die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Studienende (26 Wochen Behandlung; REAL 2: 25.02.2016 / 52 Wochen Behandlung; REAL JP: Datenschnitt: 22.11.2018) berücksichtigt.

Studienpopulation

In der Studie REAL 1 wurden 121 Personen in den Somapacitan-Arm und 119 in den Somatropin-Arm randomisiert. Eine Person im Somapacitan-Arm erhielt die Studienmedikation jedoch nicht; der Grund hierfür ist unbekannt. Daher sind in FAS und Sicherheitspopulation 120 Personen im Somapacitan-Arm enthalten. In der Studie REAL 1 schlossen 115 Personen (95 %) im Somapacitan-Arm und 108 (90,8 %) im Somatropin-Arm die 34-wöchige Behandlung ab. Es ist unklar, aus welchen Gründen 5 Personen im Somapacitan-Arm und 7 im Somatropin-Arm die Behandlung abbrachen. Nur für 4 Personen aus dem Somatropin-Arm ist ein Abbruchgrund, jeweils UE, angegeben. Der pU gibt an, dass einige Personen die Behandlung aufgrund eines Studienabbruchs nicht abschließen konnten und die Abbruchgründe unter Studienabbruch aufgeführt werden. Die Studie REAL 1 schlossen 114 Personen (94,2 %) im Somapacitan-Arm und 105 (88,2 %) im Somatropin-Arm ab. Im Somapacitan-Arm brachen 2 Personen die Studie wegen einer Protokollverletzung und 5 wegen Entzug der Einverständniserklärung ab; im Somatropin-Arm war 1 Person „Lost to Follow-up“ und 12 Personen entzogen die Einverständniserklärung.

In der Studie REAL 2 wurden 61 Personen in den Somapacitan-Arm und 31 in den Somatropin-Arm randomisiert. 58 Personen (95,1 %) im Somapacitan-Arm und 28 (90,3 %) im Somatropin-Arm schlossen die Studie ab. In beiden Behandlungsarmen waren die Abbruchgründe bei 1 Person ein UE und bei 2 Personen der Entzug der Einverständniserklärung.

In der Studie REAL JP wurden 46 Personen in den Somapacitan-Arm und 16 in den Somatropin-Arm randomisiert. 45 Personen (97,8 %) im Somapacitan-Arm und 15 (93,8 %) im Somatropin-Arm schlossen die Studie ab. In beiden Behandlungsarmen entzog 1 Person die Einverständniserklärung; 1 weitere Person brach die Behandlung aufgrund einer Diabetes-Diagnose ab, verblieb aber in der Studie bis zum Abschluss.

In allen 3 Studien war die mediane Behandlungsdauer gleich zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen (REAL 1: 238 Tage; REAL 2: 182 Tage; REAL JP: 364 Tage). Die Patientencharakteristika zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen innerhalb aller 3 Studien weitestgehend vergleichbar (Tabelle 26). In der Studie REAL 1 beträgt das mediane Alter 44 Jahre im Somapacitan-Arm und 46 Jahre im Somatropin-Arm. In der Studie REAL 2 sind Personen im Somatropin-Arm im Median 6 Jahre älter und in der Studie REAL JP 5 Jahre jünger als im Somapacitan-Arm (REAL 2: 51 Jahre (min; max: 19; 77) vs. 57 Jahre (min; max: 20; 72); REAL JP: 54 Jahre (min; max: 20; 75) vs. 49 Jahre (min; max: 32; 71). In der Studie REAL 1 war nahezu die Hälfte der Studienteilnehmenden weiblich; in den Studien REAL 2 und REAL JP lag der Anteil bei Männern um ca. 10 % höher als bei den Frauen in beiden Behandlungsarmen. In den Studien REAL 1 und REAL 2 war mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden europäischer Abstammung. In der Studie REAL JP waren nur japanische

Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. In der Studie REAL 1 war der Anteil an Frauen mit einer oralen Östrogentherapie am höchsten mit 31,7 % im Somapacitan-Arm bzw. 19,3 % im Somatropin-Arm; in der Studie REAL 2 waren es 14,8 % bzw. 12,9 % und in der Studie REAL JP 8,7 % bzw. keine Person im Somatropin-Arm. In allen 3 Studien ist GHD bei der Mehrheit der Personen im Erwachsenenalter aufgetreten.

Angaben zu Dosisunterbrechungen, -reduzierungen oder -erhöhungen konnten für alle 3 Studien nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien REAL 1, (Vergleich Somapacitan vs. Somatropin), REAL 2 und REAL JP wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

4.3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

4.3.3 Morbidität

Der primäre Endpunkt „Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34“ der Studie REAL 1 wurde aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts wurden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Darüber hinaus liegen für erwachsene Personen (AWG B) keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zur Morbidität vor.

4.3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in den Studien REAL 2 und REAL JP nicht erhoben. Aus der Studie REAL 1 wird als generisches Instrument der SF-36 und als krankheitsspezifisches Instrument der TRIM-AGHD für die Nutzenbewertung herangezogen. Hinsichtlich des SF-36 zeigten sich zu Woche 34 in beiden Behandlungsgruppen geringfügige Verbesserungen. Responderanalysen liegen nicht vor. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand Mittelwertdifferenz sind weder in der körperliche noch der psychischen Summenskala statistisch signifikant. In die statistische Analyse anhand eines MMRM gingen neben den Daten zu Baseline und Woche 34 auch Daten der Visite zu Woche 25 ein. Insgesamt kann die Anzahl der Personen, die in der MMRM-Auswertung der Veränderung von Baseline zu Woche 34 berücksichtigt wurden ($n = 116$ für Somapacitan, $n = 109$ für Somatropin) aus den Rückläufen zu Woche 25 und 34 bzw. den jeweiligen Veränderungen gegenüber Baseline anhand der beschriebenen statistischen Auswertungen nicht nachvollzogen werden. Eine Klärung ist wünschenswert.

Beim krankheitsspezifischen TRIM-AGHD zeigten sich zu Woche 34 in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls Verbesserungen im Vergleich zu Baseline. Responderanalysen für eine Verbesserung liegen nicht vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Somapacitan im Vergleich zu Somatropin (Mittelwertdifferenz: 4,99 (95%-KI: [1,84; 8,14]); $p = 0,002$). Eine Bewertung der klinischen Relevanz mittels Hedges' g erfolgte nicht. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist eine wahrscheinliche Untertherapie der Personen im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen. Die Problematik nicht nachvollziehbarer Personenanzahlen in den MMRM-Auswertungen im Vergleich zu den Rückläufen zu Baseline und Woche 25 bzw. 34 besteht analog zum SF-36. Auch hier ist eine Klärung des Sachverhalts wünschenswert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist von einem hohen Verzerrungspotential für die Endpunkte der Lebensqualität auszugehen. Weitere Unsicherheiten resultieren aus den unklaren Personen-

anzahlen in den statistischen Auswertungen. Bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse des TRIM-AGHD ist zusätzlich kritisch anzumerken, dass sich die Items des Fragebogens auf den jeweiligen Abfragezeitpunkt beziehen und keinen üblichen Bezugszeitraum von mehreren Wochen berücksichtigen. Die Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Lebensqualität in der Studie REAL 1 sind unklar.

4.3.5 Sicherheit

In den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP entspricht die Sicherheitspopulation dem FAS. In der Studie REAL 1 gingen alle UE in die Auswertung ein, die in der 34-wöchigen Hauptstudienphase auftraten; die Beobachtungszeit war mit 245 Tagen im Median in beiden Studienarmen gleich. In der Studie REAL 2 wurden alle UE berücksichtigt, die bis zum Studienende zu Woche 27 auftraten; die Beobachtungsdauer war mit 190 Tagen im Median in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Sicherheitsauswertung der Studie REAL JP berücksichtigte alle UE, die bis zum Ende der Studie zu Woche 53 auftraten, wobei die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen 372 Tage betrug. Für die Studien REAL 1 und REAL 2 liegen keine RR vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist eine wahrscheinliche Untertherapie der Personen im Somapacitan-Arm zu berücksichtigen. Inwiefern ein längerer Dosisanpassungszeitraum, wie in der Fachinformation vorgesehen, zu höheren Somapacitan-Dosierungen führt und diese weitere UE bedingen, ist nicht abschätzbar.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Den Ergebnissen der UE nach SOC und PT sind jedoch keine konkreten Hinweise darauf zu entnehmen.

UE jeglichen Schweregrads traten bei 72,5 % (REAL 1), 86,9 % (REAL 2) und 93,5 % (REAL JP) im Somapacitan-Arm auf und bei 79,8 % (REAL 1), 67,7 % (REAL 2) und 68,8 % (REAL JP) im Somatropin-Arm auf. Zu den am häufigsten berichteten UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % nach SOC in der Studie REAL JP gehörten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (69,6 % im Somapacitan-Arm; 50,0 % im Somatropin-Arm). Einzig in der SOC „Erkrankungen des Unterhautgewebes“ und dem dazugehörigen PT „Ausschlag“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Somapacitan gegenüber Somatropin vor (RR: 0,28 (95%-KI: [0,09; 0,91]); $p = 0,030$ bzw. 0,05 (95%-KI: [0,00; 0,95]); $p = 0,004$). Für die Studien REAL 1 und REAL 2 liegen für UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz ≥ 10 % keine SOC vor. Zu den am häufigsten berichteten UE jeglichen Schweregrads nach PT in den Studien REAL 1 und REAL 2 gehörten „Infektionen der oberen Atemwege“ (REAL 1: Somapacitan: 20,0 %; Somatropin: 16,8 %), „Nasopharyngitis“ (REAL 2: Somapacitan: 19,7 %; Somatropin: 25,8 %), „Fatigue“ (REAL 2: Somapacitan: 9,8 %; Somatropin: 16,1 %), „Kopfschmerzen“ (Somapacitan: REAL 1: 8,3 %, REAL 2: 11,5 % / Somatropin: REAL 1: 8,4 %; REAL 2: 19,4 %) und „Arthralgie“ (REAL 1: Somapacitan: 6,7 %; Somatropin: 8,4 %). Anhand der numerischen Ergebnisse ist von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auszugehen.

Im Somapacitan-Arm traten bei 7 Personen (5,8 %) in der Studie REAL 1 sowie bei 5 (8,2 %) in der Studie REAL 2 und im Somatropin-Arm bei 9 Personen (7,6 %) bzw. 2 Personen (6,5 %) schwere UE auf. SUE traten bei 7 Personen (5,8 %) in der Studie REAL 1 und bei 4 (6,6 %) in der Studie REAL 2 im Somapacitan-Arm sowie bei 11 Personen (9,2 %) und 2 Personen (6,5 %) im Somatropin-Arm auf. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen bei den schweren UE und SUE wird von keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Bei keiner Person im Somapacitan-Arm und 4 Personen (3,4 %) im Somatropin-Arm in der Studie REAL 1 und bei jeweils 1 Person in beiden Behandlungsarmen in der Studie REAL 2 traten UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. In der Studie REAL JP traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren UE auf. Für SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin vor. Schwere UE und

SUE traten in keiner SOC oder keinem PT bei $\geq 5\%$ der Personen in den Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP auf.

In den Studien REAL 1 und REAL 2 traten bei 8 (6,7 %) bzw. 2 Personen (3,3 %) im Somapacitan-Arm und bei 7 Personen (5,9 %) bzw. bei keiner Person im Somatropin-Arm Reaktionen an der Injektionsstelle auf. In den Studien REAL 2 und REAL JP zeigte sich für den Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Somapacitan und Somatropin. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer klassifiziert. Daneben waren keine UE von besonderem Interesse definiert.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Laut EPAR ist das in den klinischen Studien zu Somapacitan berichtete kurzfristige Sicherheitsprofil auf Grundlage der begrenzten verfügbaren Daten mit dem für täglich verabreichtes Somatropin berichteten Sicherheitsprofil vergleichbar [10]. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken sind Neoplasmen, Diabetes mellitus Typ 2 und Medikationsfehler (falsche Dosisverabreichungsrate) [10].

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Somapacitan 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)).

Die Nutzenbewertung von Somapacitan erfolgt für die pädiatrische (AWG A) und die erwachsene Population (AWG B) getrennt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Somapacitan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in den nachfolgenden zusammenfassenden Tabellen hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

6.1 AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

Die Nutzenbewertung von Somapacitan basiert in AWG A auf den zulassungsbegründenden Studien REAL 4 und REAL 3. Die pivotale Studie REAL 4 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD.

Die supportive Studie REAL 3 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei therapienaiven, präpubertären Kindern und Jugendlichen mit GHD.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien REAL 4 und REAL 3 (AWG A)

Darstellung der Ergebnisse	Somapacitan N = 146			Somatotropin N = 82			Somapacitan vs. Somatotropin	Effekt
Mortalität								
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Todesfälle²⁾								
REAL 4	132	0 (0)		68	0 (0)		-	↔
REAL 3	14	0 (0)		14	0 (0)		-	↔
Morbidität								
	<i>N³⁾</i>	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Baseline MW (SE)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Baseline MW (SE)</i>	<i>MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert⁴⁾⁵⁾</i>	
Körpergröße (z-Score)								
Woche 52								
REAL 4	132	-2,99 (1,0)	1,25 (0,0)	68	-3,47 (1,5)	1,30 (0,1)	-0,05 [-0,18; 0,08]; 0,43	↔
REAL 3	14	-3,84 (2,0)	1,42 (0,1)	14	-3,39 (1,1)	1,07 (0,1)	0,35 [0,05; 0,65]; 0,022 ⁶⁾	↑↑
Woche 156								
REAL 3	14	-3,84 (2,0)	2,66 (0,1)	14 ⁷⁾	-3,39 (1,1)	2,17 (0,1)	0,49 [0,13; 0,86]; 0,009 ⁶⁾	↑
Lebensqualität								
	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)⁸⁾</i>		<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)⁸⁾</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁹⁾¹⁰⁾</i>	
GHD-CIM ObsRO – Gesamtscore¹¹⁾, Verbesserung zu Woche 52 um ≥ 15 Punkte								
REAL 4	127 ¹²⁾¹³⁾	30 (23,6)		63 ¹²⁾¹³⁾	17 (27,0)		0,88 [0,52; 1,46]; 0,74	↔
REAL 3	14	6 (42,9)		14 ¹⁴⁾	3 (21,4)		2,00 [0,62; 6,45]; 0,27	↔
Metaanalyse	141 ¹²⁾	36 (25,5)		77 ¹²⁾	20 (26,0)		0,98 [0,61; 1,57]; 0,94	↔
GHD-CIM ObsRO – Gesamtscore¹¹⁾, Verbesserung zu Woche 156 um ≥ 15 Punkte								
REAL 3	14	5 (35,7)		14 ¹⁵⁾	2 (14,3)		2,50 [0,58; 10,80]; 0,24	↔

Darstellung der Ergebnisse	Somapacitan N = 146		Somatotropin N = 82		Somapacitan vs. Somatotropin	Effekt
Sicherheit¹⁶⁾						
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁹⁾¹⁰⁾</i>	
Schwere UE¹⁷⁾						
Woche 52						
REAL 4	132	4 (3,0)	68	1 (1,5)	2,06 [0,23; 18,08]; 0,62	↔
REAL 3	14	0 (0)	14	0 (0)	-	↔
Metaanalyse	146	₋₁₈₎	82	₋₁₈₎	₋₁₈₎	n. b.
Woche 156						
REAL 3	14	0 (0)	14	1 (7,1)	0,33 [0,01; 7,55]; 0,52	↔
SUE						
Woche 52						
REAL 4	132	6 (4,5)	68	2 (2,9)	1,55 [1,32; 7,45]; 0,62	↔
REAL 3	14	1 (7,1)	14	1 (7,1)	1,00 [0,07; 14,45]; k. A.	↔
Metaanalyse	146	7 (4,8)	82	3 (3,7)	1,31 [0,35; 4,93]; 0,69	↔
Woche 156						
REAL 3	14	2 (14,3)	14	2 (14,3)	1,00 [0,16; 6,14]; k. A.	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
Woche 52						
REAL 4	132	0 (0)	68	0 (0)	-	↔
REAL 3	14	0 (0)	14	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	↔
Metaanalyse	146	₋₁₈₎	82	₋₁₈₎	₋₁₈₎	n. b.
Woche 156						
REAL 3	14	0 (0)	14	2 (14,3)	0,20 [0,01; 3,82]; 0,22	↔

¹⁾ Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4).

²⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

³⁾ FAS (siehe Kapitel 2.4).

⁴⁾ Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt.

⁵⁾ Studie REAL 4: ANCOVA mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße (z-Score) als Kovariate.

⁶⁾ Es lässt sich auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 0,65 (95%-KI: [-0,11; 1,41]) zu Woche 52 bzw. mit einem Wert von 0,46 (95%-KI: [-0,34; 1,26]) zu Woche 156 nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

⁷⁾ Anzahl Personen zu Baseline N = 14 und zu Woche 156 N = 11.

⁸⁾ Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.

- ⁹⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztabellen) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet. Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.
- ¹⁰⁾ Metaanalyse post hoc berechnet: Modell mit festen Effekten; unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test.
- ¹¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast.
- ¹²⁾ Insgesamt 10 Personen der Studie REAL 4 (an Studienzentren in Lettland, Polen, Serbien und Spanien) nahmen an der Erhebung des Fragebogens nicht teil, da keine sprachlich validierte Übersetzung des Fragebogens vorlag, und sind nicht in das FAS eingeschlossen.
- ¹³⁾ Anzahl Personen zu Baseline: N = 98 im Somapacitan-Arm und N = 53 im Somatotropin-Arm; Anzahl Personen zu Woche 52: N = 113 im Somapacitan-Arm und N = 55 im Somatotropin-Arm.
- ¹⁴⁾ Anzahl Personen zu Baseline N = 13 und zu Woche 52 N = 14.
- ¹⁵⁾ Anzahl Personen zu Baseline N = 13 und zu Woche 156 N = 11.
- ¹⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.1.5 dargestellt.
- ¹⁷⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (siehe Kapitel 2.3.4).
- ¹⁸⁾ Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, war vom pU keine Metaanalyse vorgesehen. Forest-Plot und Heterogenitätstest liegen nicht vor, daher werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht dargestellt.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; AWG: Anwendungsgebiet; FAS: Full Analysis Set; GH: Wachstumshormon; GHD-CIM: Growth Hormone Deficiency – Child Impact Measure; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; ObsRO: Observer-Reported Outcome; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

6.2 AWG B: Erwachsene mit GHD

Die Nutzenbewertung von Somapacitan basiert in AWG B auf den zulassungsbegründenden Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP. Bei der pivotalen Studie REAL 1 handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte (doppelblinde) und aktiv kontrollierte (offene) Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu einmal wöchentlich verabreichtem Placebo und täglich angewendetem Somatotropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 23 bis 79 Jahren) mit einem diagnostizierten GHD.

Die supportive Studie REAL 2 ist eine multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 79 Jahren) mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.

Die supportive Studie REAL JP ist eine nationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan im Vergleich zu täglich verabreichtem Somatotropin (Norditropin®) bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 79 Jahren) mit GHD, die bereits mit hGH behandelt wurden.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien REAL 1, REAL 2 und REAL JP (AWG B)

Darstellung der Ergebnisse	Somapacitan			Somatotropin			Somapacitan vs. Somatotropin	Effekt
Mortalität								
	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Todesfälle²⁾								
REAL 1	120	0 (0)		119	0 (0)		-	↔
REAL 2	61	0 (0)		31	0 (0)		-	↔
REAL JP	46	0 (0)		16	0 (0)		-	↔
Morbidität								
Keine verwertbaren Daten vorhanden.								
Lebensqualität								
	<i>N</i> ³⁾	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 34 zu Baseline MW (SE)</i>	<i>N</i> ³⁾	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 34 zu Baseline MW (SE)</i>	<i>MW-Differenz [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i>	
TRIM-AGHD – Gesamtwert⁵⁾								
REAL 1	119 ⁶⁾	46,62 (18,19)	-5,71 (12,69)	118 ⁶⁾	46,00 (15,94)	-9,99 (13,64)	4,99 [1,84; 8,14]; 0,002	↓
SF-36⁷⁾								
REAL 1	117 ⁸⁾	44,79 (11,70)	2,70 (9,29)	118 ⁸⁾	44,32 (11,56)	4,09 (10,19)	-1,70 [-3,93; 0,53]; 0,13	↔
Sicherheit⁹⁾								
	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert¹⁰⁾</i>	
Schwere UE¹¹⁾								
REAL 1	120	7 (5,8)		119	9 (7,6)		k. A.	n. b. ¹²⁾
REAL 2	61	5 (8,2)		31	2 (6,5)		k. A.	n. b. ¹²⁾
REAL JP	46	0 (0)		16	0 (0)		-	↔
SUE								
REAL 1	120	7 (5,8)		119	11 (9,2)		k. A.	n. b. ¹²⁾
REAL 2	61	4 (6,6)		31	2 (6,5)		k. A.	n. b. ¹²⁾
REAL JP	46	4 (8,7)		16	0 (0)		3,26 [0,18; 57,33]; 0,25	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte								
REAL 1	120	0 (0)		119	4 (3,4)		k. A.	n. b. ¹³⁾
REAL 2	61	1 (1,6)		31	1 (3,2)		k. A.	n. b. ¹²⁾
REAL JP	46	0 (0)		16	1 (6,3)		0,12 [0,01; 2,82]; 0,11	↔

- ¹⁾ Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4).
- ²⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.
- ³⁾ FAS (siehe Kapitel 2.4).
- ⁴⁾ Veränderung von Baseline zu Woche 25 und Woche 34 mittels MMRM mit Behandlung, Beginn der GHD-Erkrankung, Geschlecht, Region, Diabetes-Status sowie Interaktion von Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren und dem jeweiligen Instrument-spezifischen Baseline-Wert als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt.
- ⁵⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten eine größere Krankheitslast.
- ⁶⁾ Anzahl Personen zu Woche 34 N = 117 im Somapacitan-Arm und N = 113 im Somatropin-Arm; Anzahl Personen, die in Veränderung von Baseline zu Woche 34 eingehen, N = 116 im Somapacitan-Arm und N = 109 im Somatropin-Arm.
- ⁷⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
- ⁸⁾ Anzahl Personen zu Woche 34 N = 118 im Somapacitan-Arm und N = 112 im Somatropin-Arm; Anzahl Personen, die in Veränderung von Baseline zu Woche 34 eingehen, N = 116 im Somapacitan-Arm und N = 109 im Somatropin-Arm.
- ⁹⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.2.5 dargestellt.
- ¹⁰⁾ RR mit 95%-KI wurde mittels nichtparametrischer Analyse (2x2-Kontingenztafeln) berechnet. Bei keinem Ereignis in einer Zelle der Vierfeldertafel wurde zur Berechnung von RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patientinnen und Patienten Ereignisse hatten, wurde keine Nullzellenkorrektur durchgeführt und RR sowie der p-Wert nicht berechnet. Unadjustierter zweiseitiger p-Wert mittels Barnards exakter Test.
- ¹¹⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (siehe Kapitel 2.3.4).
- ¹²⁾ Es wurden mit dem Dossier keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.
- ¹³⁾ Es wurden mit dem Dossier keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) vorgelegt. Eine Bewertung ist vorliegend nicht möglich.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; FAS: Full Analysis Set; GHD: Wachstumshormonmangel; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRIM-AGHD: Treatment Related Impact Measure – Adult Growth Hormone Deficiency; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E.** Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:36.
2. **Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH.** Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 2017;26(7):1673-1686.
3. **Brod M, Beck JF, Hojbjerre L, Bushnell DM, Adalsteinsson JE, Wilkinson L, et al.** Assessing the impact of growth hormone deficiency (GHD) in adults: Interpreting change of the treatment-related impact measure-adult growth hormone deficiency (TRIM-AGHD). *Pharmacoecoon Open* 2019;3(1):71-80.
4. **Brod M, Hojbjerre L, Adalsteinsson JE, Rasmussen MH.** Assessing the impact of growth hormone deficiency and treatment in adults: development of a new disease-specific measure. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1204-1212.
5. **Brod M, Hojbjerre L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH.** Understanding treatment burden for children treated for growth hormone deficiency. *Patient* 2017;10(5):653-666.
6. **Brod M, Hojby Rasmussen M, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al.** Psychometric validation of the growth hormone deficiency-child impact measure (GHD-CIM). *Pharmacoecoon Open* 2021;5(3):505-518.
7. **Brod M, Rasmussen MH, Alolga S, Beck JF, Bushnell DM, Lee KW, et al.** Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) and the Growth Hormone Deficiency-Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *Pharmacoecoon Open* 2023;7(1):121-138.
8. **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED).** Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter; S2e-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 174-002. Stand 14.03.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2021. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-002|_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Sogroya (international non-proprietary name somapacitan): CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation, EMEA/H/C/005030/X/0006/G [online]. Amsterdam (NED): EMA; 25.05.2023. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sogroya-h-c-5030-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Sogroya (international non-proprietary name somapacitan): European public assessment report EMEA/H/C/005030/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 28.01.2021. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sogroya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Somatrogen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5633/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Somatrogen_D-800.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lonapegsomatropin (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre), Wirkstoff: Lonapegsomatropin [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.09.2023. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/996/>.
13. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. Adv Data 2000(314):1-27.
14. **Novo Nordisk.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Somapacitan (Sogroya), Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.11.2023.
15. **Novo Nordisk.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Somapacitan (Sogroya), Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel (AGHD); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.11.2023.
16. **Novo Nordisk.** A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) with daily Norditropin FlexPro for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency; clinical trial report [unveröffentlicht]. 27.06.2016.
17. **Novo Nordisk.** A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) with daily Norditropin FlexPro for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency; protocol [unveröffentlicht]. 22.08.2014.
18. **Novo Nordisk.** 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 somapacitan (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; clinical trial report, analysis of main phase (34 weeks) [unveröffentlicht]. 27.11.2017.
19. **Novo Nordisk.** 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 somapacitan (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; documentation of statistical methods inkl. statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 27.11.2017.
20. **Novo Nordisk.** 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 somapacitan (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; protocol, vers. 6 [unveröffentlicht]. 29.05.2015.

21. **Novo Nordisk.** A multicentre, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to evaluate the safety of once weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) and daily Norditropin FlexPro for 52 weeks in previously human growth hormone treated Japanese adults with growth hormone deficiency (AGHD); clinical trial report [unveröffentlicht]. 22.03.2019.
22. **Novo Nordisk.** A multicentre, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to evaluate the safety of once weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) and daily Norditropin FlexPro for 52 weeks in previously human growth hormone treated Japanese adults with growth hormone deficiency (AGHD); protocol [unveröffentlicht]. 16.08.2016.
23. **Novo Nordisk.** Post hoc Datenanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Somapacitan zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen [unveröffentlicht]. 2023.
24. **Novo Nordisk.** Post hoc Datenanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Somapacitan zur Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Kindern und Jugendlichen [unveröffentlicht]. 2023.
25. **Novo Nordisk.** A randomised, multinational, active-controlled, (openlabelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly somapacitan treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency; clinical trial report, extension and safety extension trial periods (up to 156 weeks) [unveröffentlicht]. 12.02.2021.
26. **Novo Nordisk.** A randomised, multinational, active-controlled, (openlabelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly somapacitan treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency; protocol, vers. 7 [unveröffentlicht]. 12.09.2022.
27. **Novo Nordisk.** Sogroya [online]. Stand: 07/2023. Berlin. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. **Novo Nordisk.** A trial comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin in children with growth hormone deficiency; clinical trial report, main period (up to week 52) [unveröffentlicht]. 18.03.2022.
29. **Novo Nordisk.** A trial comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin in children with growth hormone deficiency; protocol, vers. 9 [unveröffentlicht]. 18.03.2022.
30. **Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C.** Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 1989;52(Jun):1-125.
31. **Tanner JM, Whitehouse RH.** Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood* 1976;51(3):170-179.
32. **Ware JE Jr., Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.

Anhang

AWG A: Kinder und Jugendliche mit GHD

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Die Validität der Erfassung der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline ist unklar, da diese retrospektive Messwerte der Körpergröße zwischen 6 und 18 Monaten vor dem Screening einbezieht. Die Messungen erfolgten demnach vor Studieneinschluss und es liegen keine Informationen über das jeweilige Erhebungsvorgehen und das etwaige Messpersonal vor. Analog werden die Ergebnisse für die Wachstumsgeschwindigkeit (z-Score) nicht dargestellt, da die Werte zu Baseline ebenfalls auf diesen früheren Messungen der Körpergröße basieren. Zu diesem Endpunkt liegt keine Metaanalyse vor.

In Tabelle 35 sind die Ergebnisse für die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 in den Studien REAL 3 und REAL 4 abgebildet. Für Studie REAL 3 liegen darüber hinaus weitere Langzeitdaten zu Woche 156 vor.

Tabelle 35: Veränderung „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ zu Woche 52; Studien REAL 3 und REAL 4, FAS

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit	REAL 3		REAL 4 ¹⁾	
	Somapacitan N = 14	Somatropin N = 14	Somapacitan N = 132	Somatropin N = 68
Woche 52				
n (%)	14 (100)	14 (100)	132 (100)	68 (100)
MW (SE)	11,7 (0,5)	9,9 (0,5)	11,2 (0,2)	11,7 (0,3)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾³⁾	1,80 [0,50; 3,09]; 0,008		-0,48 [-1,13; 0,18]; 0,15	
Woche 156				
n (%)	14 (100)	11 (78,6) ⁴⁾	-	-
MW (SE)	8,5 (0,4)	7,6 (0,5)	-	-
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,84 [-0,45; 2,13]; 0,20		-	

¹⁾ In der Studie REAL 4 erfolgte ein Test auf Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Somapacitan gegenüber Somatropin unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von -1,8 cm/Jahr und eines einseitigen t-Tests für 2 Gruppen zum Signifikanzniveau von 2,5 %. Bei bestätigter Nicht-Unterlegenheit, wird das Vorliegen einer Überlegenheit angenommen, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI über 0 cm/Jahr liegt. Wenn die Überlegenheit bestätigt wird, wird auch der p-Wert aus dem zweiseitigen Überlegenheitstest berichtet.

²⁾ Studie REAL 3: MMRM mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße als Kovariate. Sowohl die Faktoren als auch die Kovariate waren innerhalb des Faktors „Woche“ hierarchisch verschachtelt. Da es in Woche 52 keine fehlenden Werte gab, wurde keine multiple Imputation durchgeführt.

³⁾ Studie REAL 4: ANCOVA mit Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, Region, höchste gemessene GH-Konzentration im Stimulationstest und Interaktionsterm Geschlecht x Altersgruppe x Region als Faktoren sowie Baseline-Wert der Körpergröße als Kovariate.

⁴⁾ Es erfolgte keine multiple Imputation.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; GH: Wachstumshormon; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

AWG B: Erwachsene mit GHDTitrationalgorithmus

Tabelle 36: Titrationalgorithmus Studie REAL 1

Studie REAL 1 Titrationalgorithmus	Somapacitan		Somatropin	
	Erhöhung/Reduzierung der wöchentlichen Dosis		Erhöhung/Reduzierung der täglichen Dosis	
IGF-1 (z-Score) Intervall ¹⁾	Veränderung IGF-1 (z-Score)			
	zum Screening > 1	zum Screening ≤ 1	zum Screening > 1	zum Screening ≤ 1
> 3	- 1 mg	-	- 0,1 mg	-
1,75 bis ≤ 3	- 0,5 mg	-	- 0,05 mg	-
-0,5 bis ≤ 1,75	-	+ 0,5 mg	-	+ 0,05 mg
-2 bis ≤ -0,5	+ 0,5 mg	+ 0,5 mg	+ 0,05 mg	+ 0,05 mg
≤ -2	+ 1 mg	+ 1,5 mg	+ 0,1 mg	+ 0,2 mg

¹⁾ 1 Woche und 3 Tage nach letzter Dosisanpassung.

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1.

Tabelle 37: Titrationalgorithmus Studien REAL 2 und REAL JP

Studien REAL 2 und REAL JP Titrationalgorithmus	Somapacitan	Somatropin
	Erhöhung/Reduzierung der wöchentlichen Dosis	Erhöhung/Reduzierung der täglichen Dosis
IGF-1 (z-Score) Intervall ¹⁾		
> 3	- 1 mg	- 0,1 mg
2 bis ≤ 3	- 0,5 mg	- 0,05 m
0 bis ≤ 2	-	-
-2 bis ≤ 0	+ 0,7 mg	+ 0,1 mg
≤ -2	+ 1,5 mg	+ 0,2 mg

¹⁾ 1 Woche und 3 Tage (REAL 2) bzw. 3 Wochen und 3 Tage (REAL JP) nach letzter Dosisanpassung.

Abkürzungen: IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1.

Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34

*Tabelle 38: Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34; Studie REAL 1, FAS
(Datenschnitt: 23.06.2017)*

Studie REAL 1 Veränderung des Stammfettanteils zu Woche 34	Somapacitan N = 120	Somatropin N = 119
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	119 (99,2) 39,11 (8,81)	119 (100) 38,10 (9,65)
<i>Woche 34</i> n (%) MW (SD)	116 (96,7) 37,80 (9,04)	111 (93,3) 35,50 (10,42)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 34¹⁾</i> n (%) ²⁾ MW (SE)	120 (100) -1,06 (k. A.)	119 (100) -2,23 (k. A.)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert³⁾	1,17 [0,23; 2,11]; k. A.⁴⁾	

¹⁾ Die primäre Analyse des primären Endpunkts wurde unter Verwendung einer Technik der multiplen Imputation durchgeführt, bei der der Verlauf nach der letzten Beobachtung einer ausgeschiedenen Person auf der Grundlage von Daten aus dem Placebo-Arm imputiert wird.

²⁾ Für eine Person aus dem Somapacitan-Arm liegt kein Wert zu Baseline vor. Dieser wurde gemäß Studienbericht mit dem Baseline-Mittelwert aller Studienteilnehmenden imputiert.

³⁾ ANCOVA-Modell mit Behandlung, Auftreten des Wachstumshormonmangels (im Erwachsenen- oder Kindesalter), Geschlecht, Region, Diabetes-Status und Interaktion zwischen Geschlecht, Region und Diabetes-Status als Faktoren sowie dem Baseline-Wert des Stammfettanteils als Kovariate.

⁴⁾ Nach Angaben im Studienprotokoll sollte ausschließlich der Effekt berechnet werden. Es erfolgte keine Hypothesentestung.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.