



(21687) SOGROYA, Novo Nordisk Pharma AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2024

1 Zulassung Swissmedic

SOGROYA wurde von Swissmedic per 26. April 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund eines nachgewiesenen Wachstumshormonmangels (growth hormone deficiency, GHD).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Beim pädiatrischen Wachstumshormonmangel (pGHD) handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die unbehandelt zu Kleinwuchs, schlechter Wachstumsgeschwindigkeit, beeinträchtigter Knochenentwicklung, veränderter Körperzusammensetzung und verminderter Lebensqualität führt. pGHD ist definiert als eine gestörte Produktion von GH durch die Hypophyse, die zu Wachstumsstörungen führt. Diese Krankheit kann angeboren oder erworben sein und tritt isoliert oder im Rahmen eines multiplen Hypophysenhormonmangels (MPHD) auf. Eine pGHD kann verschiedene Ursachen haben. Beispielsweise ein Ausfall der hypothalamischen Somatoliberin-Produktion oder -Freisetzung oder angeborene Störungen der Hypophyse oder Schädigungen des zentralen Nervensystems (durch Tumore, Operationen, Traumata oder Bestrahlung). Die meisten Patienten weisen eine isolierte idiopathische GHD (IGHD) auf. Die Häufigkeit von Kleinwuchs in Verbindung mit IGHD wird auf etwa 1:4'000 bis 1:10'000 geschätzt.¹

Die Diagnose erfolgt in der Regel anhand von auxologischen (körperliches Wachstum) und klinischen Parametern in Kombination mit Labortests. Ein niedriger Körpergrössen Standard Deviation Score (SDS) sowie eine niedrige Wachstumsgeschwindigkeit sind die am häufigsten empfohlenen auxologischen Kriterien für eine weitergehende Testung.

Wirkmechanismus²

Somapacitan ist ein langwirksames, rekombinantes Derivat des humanen Wachstumshormons. Es besteht aus der Aminosäuresequenz des endogenen humanen Wachstumshormons mit einer einzelnen Substitution (L101C), an welche eine albuminbindende Einheit angebracht wurde. Die reversible Bindung an endogenes Albumin verzögert die Elimination von Somapacitan und verlängert dadurch Halbwertszeit und Wirkungsdauer in vivo.

Die albuminbindende Einheit (Seitenkette) besteht aus einer Fettsäureeinheit und einem an die Proteinposition 101 gebundenen hydrophilen Spacer. Der Wirkungsmechanismus von Somapacitan setzt

¹ Hage et al. 2021; Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children

² Fachinformation Sogroya (Stand 12.2023).

entweder direkt über den Wachstumshormonrezeptor an und/oder indirekt über IGF-1, das ubiquitär im Organismus, vorwiegend aber in der Leber produziert wird.

Somapacitan verteilt sich in die Epiphysen. Es stimuliert das Längenwachstum infolge seiner Wirkung auf die Epiphysenfugen der Knochen.

Standard of Care

Rekombinante menschliche Wachstumshormone (Somatropine), verabreicht als tägliche Injektion, sind nach wie vor die wichtigste Behandlungsoption bei pGHD. In der Schweiz sind verschiedene Somatropin-Präparate für die Behandlung von pGHD zugelassen und auf der SL gelistet: GENOTROPIN, HUMATROPE, NORDITROPIN, OMNITROPE und SAIZEN. Ende 2022 wurde in dieser Indikation das long acting growth hormone (LAGH) NGENLA (Somatrogen) als Fusionsprotein mit längerer Halbwertszeit (HWZ) und entsprechend nur 1x wöchentlicher Injektion in die SL aufgenommen.

Studienlage³

Das klinische Studienprogramm für Sogroya®, bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, besteht aus einer abgeschlossenen Phase-1-Studie, einer abgeschlossenen Phase-2-Studie (REAL 3), sowie zwei Phase-3-Studien (REAL 4 und REAL 6 (China)), anhand derer die Wirksamkeit und Sicherheit von Sogroya® bei Anwendung in pädiatrischen Patienten mit GHD, bewertet wurde. Des Weiteren wurde eine 3-jährige Verlängerungsstudie der REAL-3-Studie durchgeführt, um die langfristige Sicherheit und Langzeitwirkung von Sogroya® zu bewerten. Eine Verlängerungsstudie wird ebenfalls in der REAL 4 durchgeführt um den Wechsel eines einmal täglichen Wachstumshormons auf Sogroya® zu untersuchen. Die 2-jährigen Teilergebnisse wurden hier bereits veröffentlicht. Die Daten der REAL-6-Studie werden für die Schweiz als weniger relevant erachtet, da in diese Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Sogroya® in chinesischen Patienten mit GHD untersucht wurde [...].

Studie 1 – Miller B et al. Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children With GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Nov 25;107(12):3378-3388.

NN5640-4263, NCT03811535 oder auch Studie 4263

Studiendesign

Multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase III-Parallelgruppenstudie mit 200 therapienaiven, präpubertären pGHD-Patientinnen und Patienten während 52 Wochen. Es wurde auf non-inferiority von Somapacitan gegenüber Somatropin getestet.

EMA EPAR zu SOGROYA (Mai 2023):

The sample size of N=200 with a 2:1 randomisation ratio would achieve close to 90% power for the primary estimand using the hypothetical strategy, using conservative assumptions for the SD and taking into account the targeted estimand, with a non-inferiority margin of a -1.8 cm/year difference between somapacitan and somatropin.

The non-inferiority margin was discussed during scientific advice, using of 1.8 cm/year difference advice EMEA/H/SA/2492/3/2018/PED/II, and was in principle supported.

Einschlusskriterien

- Mädchen: Alter 2.5 - < 10 Jahre und Tanner Stage 1 Brustentwicklung (kein tastbares Brustdrüsengewebe)
- Knaben: Alter 2.5 - < 11 Jahre und Hodenvolumen < 4ml
- Bestätigte Diagnose eines Wachstumshormonmangels, der durch zwei verschiedene Wachstumshormonstimulationstests innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung festgestellt wurde, definiert als ein Spitzenwachstumshormonspiegel von ≤ 10.0 ng/ml unter Verwendung des internationalen WHO-Somatropin 98/574-Standards,
- eingeschränkte Körpergrösse, min. 2.0 SD unter dem Mittelwert für chronologisches Alter und Geschlecht
- Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile für chronologisches Alter und Geschlecht

³ Gemäss KeyFacts-Formular, Novo Nordisk Pharma AG, 24.08.2023

- Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) < -1.0 SDS
- keine vorherige GH-Therapie oder IGF-1-Behandlung

Ausschlusskriterien

- andere Ursachen einer Wachstumsstörung als pGHD
- Bedeutsame Anomalien, die das Wachstum oder die Fähigkeit zur Beurteilung des Wachstums anhand von Stehendmessungen beeinträchtigen
- Kinder, die im Hinblick auf das Gestationsalter zu klein geboren wurden (SGA)
- aktuelle entzündliche Krankheiten, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung von mehr als 2 aufeinanderfolgenden Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor der Untersuchung erfordern
- Kinder, die innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening eine inhalative Glukokortikoidtherapie mit einer Dosis von mehr als 400 µg/Tag inhalativem Budesonid oder Äquivalenten für mehr als 4 aufeinander folgende Wochen benötigen
- gleichzeitige Verabreichung anderer Behandlungen, die sich auf das Wachstum auswirken können, z. B. Methylphenidat zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; eine Vorgeschichte oder das Vorhandensein einer malignen Erkrankung, einschließlich intrakranieller Tumore
- Diabetes mellitus

Studienpopulation

Das mittlere Alter bei Studieneintritt betrug 6.4 Jahre (Spanne: 2.5 bis 11). 25.5% der Patienten waren weiblich, 74.5% männlich. 57% der Patienten waren Weiße, 37% Asiaten. Die mittlere Körpergröße lag in der Somapacitan-Gruppe bei -2.99 SDS, in der Komparatorgruppe bei -3.47 SDS. Der Anteil der Patienten mit einem IGF-1 SDS < -2 (d.h. höherem Schweregrad des GH-Mangels) lag in der Somapacitan-Gruppe bei 42%, in der Komparatorgruppe bei 57%.

Table 1. Study demographics and baseline characteristics (week 0 of REAL4)

	Somapacitan 0.16 mg/kg/wk n = 132	Daily GH 0.034 mg/kg/ d n = 68	Total n = 200
Mean age, (SD), y	6.4 (2.2)	6.4 (2.4)	6.4 (2.3)
<6 y, n (%)	64 (48.5)	33 (48.5)	97 (48.5)
Female, n (%)	33 (25.0)	18 (26.5)	51 (25.5)
Mean weight, kg (SD)	16.7 (4.60)	16.0 (4.95)	16.5 (4.72)
Mean BMI, kg/m ² (SD)	15.7 (1.59)	15.6 (1.38)	15.7 (1.52)
Mean height, cm (SD)	102.3 (12.5)	100.2 (15.0)	101.6 (13.4)
Mean HV, cm/y (SD)	4.3 (1.4)	4.1 (1.4)	4.2 (1.4)
Mean HV SDS (SD)	-2.35 (1.51)	-2.52 (1.55)	-2.41 (1.52)
Mean height SDS (SD)	-2.99 (1.02)	-3.47 (1.52)	-3.15 (1.23)
Mean IGF-I SDS (SD)	-2.03 (0.97)	-2.33 (1.03)	-2.13 (1.00)
GH peak, µg/L (SD)	4.93 (2.50)	4.10 (2.77)	4.65 (2.62)
GHD etiology, n (%)			
Idiopathic	115 (87.1)	61 (89.7)	176 (88.0)
Organic	17 (12.9)	7 (10.3)	24 (12.0)

Full analysis set.
Abbreviations: BMI, body mass index; GHD, GH deficiency; HV, height velocity; SDS, SD score.

Intervention

Die Patienten erhielten einmal wöchentlich fix 0.16 mg/kg Somapacitan (n = 132) oder 0.034 mg/kg Somatotropin einmal täglich (n = 68).

Die Therapietreue während der Studie wurde durch elektronische Tagebücher überwacht. Datum, Uhrzeit und Injektionsdosis des Studienmedikaments sowie alle ausgelassenen Dosen wurden aufgezeichnet.

Bei unerwünschten Ereignissen (AE), die der Prüfer als wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Verbindung stehend einstufte, konnte eine Dosisreduzierung in mehreren Schritten von 25 % der aktuellen Dosis erwogen werden. Je nach weiterer Entwicklung der AE konnte die Behandlung abgebrochen oder die ursprüngliche Dosierung wieder hergestellt werden. Überstiegen die IGF-1-SDS-Messungen bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen +2,5 SDS sollte die Dosierung um 25 % der aktuellen Dosis reduziert werden.

Primärer Endpunkt

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Wachstumsgeschwindigkeit (HV) nach 12-monatiger Behandlung (Grösse nach Woche 52 – Startgrösse / Zeit in Jahren).

Die 52-wöchige Behandlung mit Somapacitan einmal wöchentlich führte zu einem annualisierten Längenwachstum von 11.2 cm/Jahr. Patienten, die täglich mit Somatotropin behandelt wurden, erreichten nach einer 52-wöchigen Behandlung ein annualisiertes Längenwachstum von 11.7 cm/Jahr.

Die Therapiedifferenz (-0.5; 95-Cl -1.1; 0.2) erfüllte dabei das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von einmal wöchentlich appliziertem Somapacitan gegenüber einmal täglich appliziertem Somatotropin.

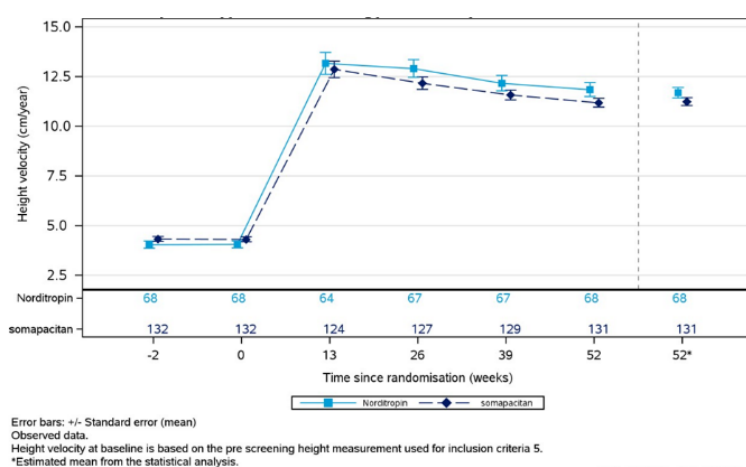


Abbildung 1: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/y) bei Visite (Quelle: EMA EPAR SOGROYA 05.2023)

Sekundäre Endpunkte

Die Befunde für die wesentlichen Sekundärendpunkte waren zum primären Endpunkt konsistent und zeigten ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit von wöchentlich appliziertem Somapacitan und täglich appliziertem Somatotropin.

Für die Wachstumsbezogenen sekundären Endpunkte wurden die Veränderungen im height standard deviation score (HSDS), height velocity standard deviation score (HVSDS) und Verhältnis des Knochenalters zum chronologischen Alter (BA/CA) gemessen. Zusätzlich wurden pharmakodynamische (PD) Endpunkte in der Veränderung des SDS der IGF-1- und IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein 3) -Plasmakonzentrationen gemessen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Resultate der statistischen Auswertung der wachstumsbezogenen sekundäre Endpunkte nach 52 Wochen

Endpunkte	Somapacitan geschätzter \bar{x} (n=132)	Somatropin geschätzter \bar{x} (n=68)	ETD (somapacitan-STH)	[95% CI]
HVSDS	8.05	8.82	-0.78	-1.63; 0.08
HSDS	1.25	1.30	-0.05	-0.18; 0.08
BA/CA	0.06	0.08	-0.02	-0.06; 0.01
IGF-1-SDS	0.28 (± 1.28)	0.10 (± 1.09)	0.03	-0.30; 0.36
IGFBP-3-SDS	-0.33 (± 0.96)	-0.46 (± 0.94)	0.01	-0.22; 0.23

Abkürzungen: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HSDS: height standard deviation score; HVSDS: height velocity standard deviation scores; STH: Somatotropin; \bar{x} : Mittelwert

Der geschätzte Anstieg des IGF-I-SDS vom Ausgangswert nach 52 Wochen betrug 2,36 für Somapacitan und 2,33 für Somatotropin. Der geschätzte Anstieg der IGFBP-3-Werte gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 betrug in beiden Behandlungsgruppen 1,61.

Patient reported outcomes (PRO) wurden durch verschiedene krankheitsspezifische Fragebögen erhoben (Treatment Burden Measure- Child GHD- Observer (TB- CGHD-O), Treatment Burden Measure- Child GHD- Parent (TB- CGHD-P), Change in Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer (TRIM-CGHD-O), Growth Hormone Device Assessment Tool (G-DAT)). Es wurden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Verbesserungen in den jeweiligen Scores nach 52 Wochen beobachtet, teilweise mit einer leichten Favorisierung von Somapacitan.

Therapietreue

Die Mehrheit der Kinder erhielt die geplante Behandlung, wobei die durchschnittliche Therapietreue der Studienpatienten (d. h. ohne Berücksichtigung der Expositionsdauer bei einem Studienpatienten nach Abbruch der Behandlung) bei 95.8 % in der Somapacitan-Gruppe und 88.3 % in der Somatropin-Gruppe lag.

Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den vorab spezifizierten Analysen wurde der Behandlungseffekt von Somapacitan auf den primären Endpunkt, die Wachstumsgeschwindigkeit nach 52 Wochen Behandlung, in verschiedenen Untergruppen (Alter (< 6 Jahre versus ≥ 6 Jahre bei Randomisierung) und Geschlecht (Jungen versus Mädchen)) bewertet.

Die geschätzten Behandlungsunterschiede für die Wachstumsgeschwindigkeit nach 52 Wochen waren zwischen den beiden Altersgruppen ähnlich. Für beide Behandlungsgruppen wurde bei den jüngsten Kindern (< 6 Jahre) ein etwas größerer Anstieg der geschätzten Wachstumsgeschwindigkeit nach 52 Wochen beobachtet als bei den älteren Studienpatienten (≥ 6 Jahre).

Studie 2 – Miller B. et al. Effective GH replacement with somapacitan in children with GHD: Real4 2-year results and after switch from daily gh. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023 Jul 5; 00:1–10.

Studiendesign und Intervention

Verlängerungsstudie der REAL4 Studie. Die Patienten aus der Somapacitan-Gruppe (Soma/Soma-Gruppe, n = 127) wurden weiterhin mit Somapacitan behandelt. Patienten, welche bis einschliesslich Woche 52 mit täglichem GH behandelt wurden, erhielten neu ebenfalls wöchentlich 0,16 mg/kg Somapacitan (Switch-Gruppe, n = 67). Die Verlängerungsphase ist für 3 Jahre geplant.



Abbildung 2: Zum Datenschnittpunkt 10. November 2021 in die Verlängerungsphase übergegangenen Patienten

In der vorliegenden Publikation liegen 2-Jahres-Daten vor. Für die Daten zu Woche 104 trugen jedoch relativ wenig Patienten bei. Gemäss EMA EPAR vom Mai 2023 konnten für die Woche 104 von 18 Patienten in der Switch-Gruppe vs. 33 Patienten in der Soma/Soma-Gruppe Daten gesammelt werden.

Wichtigste Resultate

Tabelle 2: Beobachtete Wirksamkeit und PD-Endpunkte in Woche 104

Endpunkte [\bar{x} (SD)]	soma/soma-Gruppe	Switch-Gruppe
Annualized HV, cm/y at week 104	8.4 (1.5)	8.7 (1.8)
Change in HSDS from baseline to week 104	1.8 (0.7)	2.0 (1.0)
Change in HVSDS from baseline to week 104	5.2 (2.6)	5.6 (3.2)
Change in IGF-I SDS from observed baseline to week 104	1.8 (1.0)	2.1 (1.3)
Change in BA vs CA from baseline to week 104	2.5 (1.2)	2.5 (1.1)

Wachstumsgeschwindigkeit > 52 Wochen

Die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) zeigte sowohl in der Soma/Soma-Gruppe als auch in der Switch-Gruppe kontinuierlich anhaltende Effekte über Woche 52 hinaus. Insgesamt blieb die Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 erhalten, obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit nach dem anfänglichen Anstieg in Woche 13 (Abbildung 1) im Laufe der Zeit allmählich abnahm.

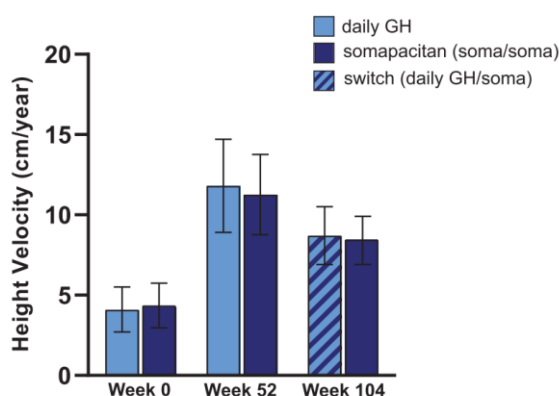


Abbildung 3: Mittlere (\pm SD) beobachtete HV (cm/Jahr) zu Beginn der Studie (Woche 0), Woche 52 und Woche 104 für die Soma/Soma- und die Switch-Gruppe.

Abkürzungen: HV, Wachstumsgeschwindigkeit; soma, somapacitan.

HSDS und HVSDS > 52 Wochen

Die Veränderung der HSDS gegenüber dem Ausgangswert folgte dem Trend aus der 52-wöchigen Hauptphase der Studie und stieg von Woche 52 bis Woche 104 in beiden Behandlungsgruppen kontinuierlich an. Die HSDS schien in der Soma/Soma-Gruppe und in der Switch-Gruppe in gleichem Maße zuzunehmen.

Die Veränderung der HVSDS gegenüber dem Ausgangswert folgte von Woche 52 bis Woche 104 dem gleichen Trend wie die Wachstumsgeschwindigkeit, d. h. sie setzte die erwarteten, leicht abnehmenden Werte über die Zeit fort.

Patient reported outcomes

Der growth hormone patient preference questionnaire (GH-PPQ) wurde in Woche 56 von 50 Eltern/Betreuern von Patienten ausgefüllt, die in Woche 52 von der täglichen GH-Behandlung auf Somapacitan umgestellt hatten. Die Ergebnisse zeigen, dass die meisten Eltern/Betreuer von Patienten, die die Behandlung wechselten, einmal wöchentliches Somapacitan der täglichen GH-Behandlung vorzogen (45/50; 90 %), wobei die große Mehrheit (38/45; 84,5 %) eine "starke" oder "sehr starke" Präferenz für Somapacitan angab.

Die am häufigsten genannten Gründe für die Bevorzugung von Somapacitan gegenüber Somatotropin waren: "Anzahl der notwendigen Injektionen" (20 von 37), "weniger Angst eine Injektion zu vergessen" (16 von 37) und "das Kind hat weniger Angst vor den Injektionen" (12 von 37).

Sicherheit / Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von einmal wöchentlich verabreichtem Somapacitan ähnelte dem bekannten Sicherheitsprofil für tägliches GH. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen und keine Probleme mit der

lokalen Verträglichkeit festgestellt. In der pivotalen Studie gab es keine Teilnehmer, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen absetzten.

Genehmigte Fachinformation (26. April 2024)

Die in den klinischen Studien mit Somapacitan am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen (12%), Hypothyreose (5%), Reaktionen an der Injektionsstelle (5%) und periphere Ödeme (3%).

In der Regel waren die unerwünschten Wirkungen vorübergehend.

[...]

Immunogenität

Unter einer Therapie mit Wachstumshormon kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen das jeweilige Präparat kommen. In der pivotalen Studie unterschied sich die Inzidenz von Antikörpern nicht in relevanter Weise zwischen Somapacitan und dem als Komparator eingesetzten konventionellen GH-Präparat. Die Bindungskapazität der gefundenen Antikörper war gering, und ein Einfluss auf Wirksamkeit oder Sicherheit war nicht erkennbar. Neutralisierende Antikörper wurden nicht nachgewiesen. Trotzdem sollten bei jedem Patienten, der nicht auf die Therapie anspricht, neben der Abklärung anderer möglicher Ursachen auch die Antikörper gegen Somapacitan bestimmt werden.

Medizinische Leitlinien

Dem BAG liegen keine aktuellen Guidelines vor, in welchen Somapacitan oder andere LAGH namentlich empfohlen werden. Die aktuellste Deutsche S1-Leitlinie (2023) und die amerikanische Guideline (AACE-Guideline) vom 2019 weisen auf die damals noch unvollständige Datenlage hin. Dies findet ebenso Erwähnung in den GHRS-Guidelines von 2016:

Kleinwuchs, Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004

(Version 3 Stand 06.03.2023)

- lang wirksames rekombinantes Wachstumshormon (lang wirksames rhGH)

Seit Anfang 2022 sind erste lang wirksame Wachstumshormonpräparate auf dem deutschen Markt zugelassen. Die beiden bislang zugelassenen langwirksamen rhGH-Präparate waren in der klinischen Prüfung dem herkömmlichen rekombinanten Wachstumshormon nicht unterlegen [...].

Langwirksame rhGH-Präparate haben den Vorteil, dass sie nur einmal wöchentlich injiziert werden müssen. Die klinische Erfahrung mit diesen neuen Medikamenten ist gering, vor allem was die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit angeht. Im Unterschied zum herkömmlichen rhGH bewirkt das langwirksame rhGH wöchentlich fluktuierende IGF-1 Serumkonzentrationen, entfernt sich damit von der IGF-1-Physiologie und macht die Bewertung von IGF-1 Messungen unter Therapie abhängig vom Zeitpunkt der Medikamentengabe.

GHD Clinical Practice Guidelines

(AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) growth hormone taskforce 2019)

Die AACE Taskforce kristallisiert folgende Fragen heraus, welche zum Zeitpunkt der Publikation 2019 nicht abschliessend beantwortet werden konnten:

- What are the long-term metabolic consequences and cancer risks of prolonged elevation of serum GH levels in the circulation?*
- If side effects occur using LAGH preparations, will they be prolonged?*
- Since LAGH preparations are composed of large molecules, will these sizes decrease their ability to penetrate all tissues with GH receptors and cause differing effects from daily rhGH injections?*
- Will the effects of LAGH preparations be durable with long-term use?*
- Will LAGH preparations be a cost-effective alternative to daily rhGH injections?*
- Will LAGH preparations truly improve adherence rates and efficacy compared to daily rhGH?*

Growth Hormone Research Society (GHRS) perspective on the development of long-acting growth hormone (Stand 2016)

LAGH compounds are a novel approach to the therapy of GHD and other growth disorders. LAGH may represent an advance over daily GH injections because of the potential for improved adherence and outcomes. LAGH may offer patients and families therapeutic alternatives and flexibility. Better methods to assess adherence need to be developed and validated. Long-term surveillance registries that include assessment of long-term efficacy, cost-effectiveness, disease burden, QoL, and safety measures are essential for understanding the impact of chronic exposure to all preparations of LAGH.

Allgemein geben die Leitlinien folgende Empfehlungen zur Behandlung von pGHD mit GH ab:

- eine GH-Therapie wird empfohlen, um die Körpergröße von Kindern und Jugendlichen mit GHD zu normalisieren
- Hauptziel der pGHD-Behandlung ist der Ausgleich des GH-Defizits und eine damit einhergehende Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit, die Normalisierung von Wachstum und Statur in der Kindheit und das Erreichen einer normalen Größe im Erwachsenenalter
- Die Dosierung sollte hauptsächlich auf dem Gewicht oder der Körperoberfläche basieren
- Wachstumsreaktionen (Wachstumsgeschwindigkeit und/oder Höhen-SDS) sind die empfohlenen primären Messgrößen zur Beurteilung des Ansprechens auf die GH-Therapie sowie die Überwachung des IGF-1-Spiegels

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Daten aus den vorgelegten Studien haben gezeigt, dass bei Kindern mit GHD Somapacitan einmal wöchentlich verabreicht einmal täglich verabreichtem NORDITROPIN nicht unterlegen ist.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der pivotalen Studie I konnte die Nicht-Unterlegenheit von SOGROYA (wöchentliche Verabreichung) vs. NORDITROPIN (täglich Verabreichung) gezeigt werden. Erste Daten aus der 3-jährigen Verlängerungsstudie zeigen einen anhaltenden und vergleichbaren Effekt von SOGROYA mit NORDITROPIN. Das Nebenwirkungsprofil scheint vergleichbar mit demjenigen unter einer Somatropin-Therapie zu sein. Es fehlen jedoch Langzeitdaten, die dies bestätigen.

Hinsichtlich der unbefristeten Zulassung von SOGROYA und den bereits durch Swissmedic gestellten Auflagen zur Einreichung der finalen Studienberichte der Studien 4172 und 4263 sowie der PASS-Studie Daten, sieht das BAG von einer Befristung der Wirksamkeit ab und erachtet das Kriterium der Wirksamkeit ohne Auflagen als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Folgende Packungen werden angeboten:

Jeweils 1 Fertipen mit einer Somapacitan Inj Lös à 5 mg/1.5ml, 10mg/1.5ml oder 15mg/1.5ml (resp. 3.3, 6.7 oder 10mg/ml).

Die Fertipen sind zur Abgabe einer Dosis in Schritten von 0,025mg, 0.05 oder 0.1mg mit einer höchstens einstellbaren Einzeldosis von 2, 4 oder 8mg konzipiert.

SOGROYA muss im Kühlschrank gelagert werden (2-8°C).

Gemäss Fachinformation ist folgende Dosierung empfohlen:

Sogroya® ist einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit zu verabreichen. Sogroya® wird subkutan in die Bauchdecke, den Oberschenkel, das Gesäss oder den Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle sollte jede Woche gewechselt werden.

Die Therapie sollte mit der niedrigsten Dosis von 0.08 mg/kg/Woche eingeleitet und dann wie im Abschnitt «Dosisanpassung» beschrieben angepasst werden. Dosen >0.16 mg/kg/Woche wurden nicht untersucht.

[...]

Bei unzureichender Wirksamkeit (ungenügender Anstieg der IGF-1-Konzentrationen, ungenügende Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit) kann die Dosis in Intervallen von 4-6 Wochen in Schritten von 0.02 mg/kg/Woche gesteigert werden. Eine Maximaldosis von 0.16 mg/kg/Woche darf jedoch nicht überschritten werden.

[...]

Bei erhöhten IGF-1-Konzentrationen sowie bei Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen kann die Somapacitan-Dosis wie folgt angepasst werden:

Im Falle eines IGF-1 SDS >2 sollte zunächst 4-6 Wochen später eine erneute Bestimmung erfolgen. Falls der Wert weiterhin bei >2 liegt, soll die Dosis um 0.02 mg/kg/Woche reduziert werden. Die nächste Kontrolle des IGF-1 sollte 4-6 Wochen nach der Dosisreduktion erfolgen. Falls der Wert immer noch bei >2 liegt, soll die Dosis in Schritten von 0.02 mg/kg/Woche weiter reduziert werden. Falls der IGF-1 SDS auch unter einer Dosis von 0.08 mg/kg noch bei >2 liegt, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortführung der Therapie individuell abgewogen werden.

Beurteilung BAG

Die angebotenen Dosisstärken und Volumeneinstellungen decken die benötigten Dosierungen und Dosisanpassungen je nach Körpergewicht ab, ohne dass unnötig grosse Volumina injiziert werden müssen. Der Verwurf ist schwer abschätzbar, sollte aber durch die 6-wöchige Haltbarkeit nach Anbruch der PENs minimal sein.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Für SOGROYA wurde von Swissmedic am 21. Juli 2023 ein Vorbescheid Gutheissung mit Teilabweisung ausgestellt. Abgewiesen wurde eine fixe Dosierung von 0.16mg/kg, welche der oberen Grenze der vorgesehenen Dosierungsempfehlung entsprechen würde. Eine Somapacitan-Dosis von 0.10-0.12mg/kg entspricht nach Swissmedic am ehesten der Wirksamkeit (HV) und Sicherheit (auch hinsichtlich der unklaren Langzeitrisiken aufgrund der höheren Variabilität der IGF-1-Spiegel unter Somapacitan im Vergleich zu konventionellen GH) des Komparators.

Swissmedic sieht für SOGROYA aufgrund der potentiell verbesserten Adhärenz, Therapieakzeptanz und Therapiepersistenz einen möglichen klinischen Vorteil. Aufgrund der begrenzten Datenlage für Kinder im Alter von 2.5-3 Jahren und dem potentiellen Einfluss auf den Glucosemetabolismus wurde die Altersgrenze für die Anwendung von SOGROYA auf 3 Jahre festgesetzt.

Im Weiteren werden in der Fachinformation folgende Punkte zur Therapie erwähnt:

Die Therapie mit Somapacitan sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnostik und Behandlung des GH-Mangels angemessen qualifiziert sind und über entsprechende Erfahrung verfügen (z. B. Endokrinologen). [...]

Die Überwachung der Therapie kann anhand der Konzentrationen des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) erfolgen. Zu diesem Zweck sollten die Proben jeweils 4 Tage nach Applikation der letzten Dosis entnommen werden. Der Zielwert für den IGF-1 SDS (Standard Deviation Score) sollte dabei im oberen Normbereich liegen und 2 SDS nicht überschreiten.

Während der Langzeittherapie mit Somapacitan sollten Wirksamkeit und Sicherheit in 6-12monatigen Intervallen überprüft werden. Hierzu sollten insbesondere Wachstumsgeschwindigkeit und IGF-1 sowie die Glucosespiegel bestimmt werden.

Die Behandlung mit Somapacitan sollte beendet werden, wenn die Endgrösse (annähernd) erreicht ist, d.h. bei einer Wachstumsgeschwindigkeit von <2cm/Jahr, sowie bei Erreichen eines Knochenalters >14 Jahre bei Mädchen bzw. >16 Jahre bei Knaben (was dem Verschluss der Epiphysenfugen entspricht).

Per 24. April 2024 wurde SOGROYA durch Swissmedic unbefristet zugelassen.

EMA

Unmet medical need

While daily human growth hormone is safe and effective, its frequency of administration can be burdensome for both children and their caregivers. Although children with GHD treated with daily growth hormone replacement can achieve normal adult height, real-world outcomes have not matched expectations. Due to nonadherence rates ranging from 5 to 82% (Fisher 2013), most GHD patients do not

reach their target genetic height (Guyda 1999, Lustig 2004), leaving an opportunity to improve treatment outcomes in paediatric GHD.

Due to the open-label design of Phase 3 study 4263, the study results of this study may be affected by bias to some extent. However, growth parameters which concern key endpoints in this study, can be measured objectively. For the more subjective patient-reported outcomes a bias can not be excluded. This should be taken into account when interpreting these results.

Balance of benefits and risks

[...] Considering, on the one hand, the efficacy of weekly somapacitan as compared to daily somatropin concerning growth-related parameters, the convenience of once-weekly somapacitan administration, and on the other hand, the comparable short-term safety profile of weekly somapacitan as compared to daily somatropin treatments, the benefits of short-term somapacitan treatment outweigh its risks.

The long-term safety risks of somapacitan treatment are yet unknown. A PASS to collect more clinical data with somapacitan in children and adolescents with GHD, the near-adult final height and to collect safety data in the long-term, especially regarding the potentially long term safety risks of diabetes and cancer has been proposed by the applicant. The study duration will be 10 years, with a minimum follow-up of patients for at least 5 years. This should cover the insufficient duration of the extension parts of the clinical studies (4172 and 4263) of 6.5 years and 3 years, respectively to respond to these uncertainties (NN8640-4787). This study will be a category 3 study.

FDA

Dem BAG liegt keine detaillierte Beurteilung der FDA für die Indikation pGHD vor. Zugelassen wurde die Indikation per «Supplement Approval» am 28. April 2023.

MHRA (Erstzulassung 17.08.2022, Zulassung für die 5mg Dosisstärke im Januar 2023)

Die MHRA hat aufgrund der zum Zeitpunkt der Beurteilung nicht abgeschlossenen Studien zur pädiatrischen Anwendung die Zulassung von Sogroya nur für die Anwendung bei Erwachsenen erteilt. Folgende Sicherheitsbedenken wurden im public assessment report (PAR) erwähnt:

The following safety concerns have been recognised for Sogroya:

Summary of safety concerns	
Important identified risks	None
Important potential risks	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasms • Diabetes mellitus type 2 • Medication errors (Incorrect dose administration rate) • Off-label paediatric use
Missing information	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with heart failure, NYHA class >2 • Patients with severe hepatic impairment • Long-term safety

Abbreviations: NYHA = New York Heart Association.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA 09.07.2024 Somapacitan - Beschluss vom: 2. Mai 2024/ 11. Juni 2024/ 9. Juli 2024

Der G-BA hat basierend auf seiner Nutzenbewertung vom 01.02.2024 und dessen Amendment vom 09.04.2024 per 02.05.2024 die Übernahme der Leistung von SOGROYA in folgenden Indikationen beschlossen:

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.

Dabei wurde für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Wachstumshormonmangels das Ausmass des Zusatznutzens wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. G-BA 09.07.2024 Somapacitan - Beschluss vom: 2. Mai 2024/ 11. Juni 2024/ 9. Juli 2024

CADTH 12.2023 CADTH Reimbursement Recommendation Somapacitan (Sogroya)

Im Dezember 2023 wurde SOGROYA durch CADTH in folgender Indikation für eine Vergütung empfohlen:

CADTH recommends that Sogroya should be reimbursed by public drug plans for the long-term treatment of pediatric patients who have growth failure due to an inadequate secretion of endogenous growth hormone (growth hormone deficiency [GHD]) if certain conditions are met.

[...]

Sogroya should only be covered to treat children who are at least 2.5 years of age, have not reached puberty yet, and are diagnosed with GHD.

Bezüglich des Preises wird folgende Anmerkung im Report gemacht:

Somapacitan should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with the least costly somatotropin reimbursed for the treatment of pediatric patients with GHD.

There is insufficient clinical evidence to justify a cost premium for somapacitan over the least expensive growth hormone reimbursed for pediatric patients with GHD.

HAS 31.01.2024 Avis sur les médicaments: SOGROYA, 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml,

Im Januar 2024 empfahl HAS die Aufnahme von SOGROYA in die ambulanten und stationären Listen der vergüteten Arzneimittel:

Avis favorable au remboursement dans « le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH1) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD2 pédiatrique), et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD adulte). »

TGA 08.2022 Australian Public Assessment Report for Sogroya

Based on a review of quality, safety, and efficacy, the TGA approved the registration of Sogroya (somapacitan) 6.7 mg/mL, solution for injection, pre-filled pen (cartridge), indicated for:

Sogroya is indicated for the replacement of endogenous growth hormone (GH) in adults with growth hormone deficiency (AGHD).

Dem BAG liegen aktuell keine Beurteilungen von SOGROYA für die pädiatrische Indikation durch IQWiG, G-BA, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, TGA oder CADTH vor.

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Täglich verabreichtes GH ist sicher und wirksam. Die Häufigkeit der Verabreichung kann jedoch sowohl für die Kinder als auch für ihre Betreuer eine Belastung darstellen. Obwohl Kinder mit GHD, die mit täglichem Wachstumshormonersatz behandelt werden, eine normale Erwachsenengröße erreichen können, entsprechen die Ergebnisse in der Praxis aufgrund schlechter Compliance nicht den Erwartungen. Die EMA erwähnt hier Non-Adhärenz-Raten zwischen 5 und 82 %.⁴ Eine weniger häufige Applikation könnte die Behandlungsergebnisse bei pädiatrischer GHD verbessern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es besteht ein medizinischer Bedarf an einfach handhabbaren Therapien um die Compliance zu verbessern. Die eingereichten Daten sprechen für eine bessere Compliance unter SOGROYA. Es fehlen jedoch weitere Daten und Langzeitdaten, welche einen Effekt auf klinisch relevante Endpunkte belegen.

⁴ Fisher et al. 2013, Guyda et al. 1999, Lustig et al. 2004

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV:
Bei SOGROYA handelt es sich um ein Arzneimittel aus der gleichen Wirkstoffklasse wie NGENLA. Die Aufnahme von NGENLA basierte auf einer non-inferiority Studie gegenüber Somatotropin. Für SOGROYA liegt ebenfalls eine non-inferiority-Studie gegenüber Somatotropin vor, welche vergleichbar mit den Daten für NGENLA sind. Im Rahmen der Gleichbehandlung mit dem 1st-in-class Präparat NGENLA und der 1st-in-class / 2nd-in-class -Praxis des BAG wird folgender TQV auf Basis der Wochentherapiekosten (WTK) analog zum TQV von NGENLA durchgeführt:

Präparat, Form, Stärke, Packung	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ²	Anz. Pck	WTK [Fr.]
SOGROYA Inj Lös, 5mg / 1.5ml, 1 Fertpen	Somapacitanum		0.12mg / kg KG / Wo, 1 Wo	0.40	
SAIZEN Inj Lös, 6mg, 1 Amp	Somatropinum ADNr	190.16	0.03mg / kg KG / T, 1 Wo	0.58	109.82
HUMA TROPE Trockensub, 6mg, 1 Amp	Somatropinum ADNr	196.76	0.03mg / kg KG / T, 1 Wo	0.58	113.63
NORDITROPIN FLEXPRO Fertpen, 5mg / 1.5ml, 1 Stk	Somatropinum ADNr	171.06	0.03mg / kg KG / T, 1 Wo	0.69	118.54
GENOTROPIN GOQUICK Trockensub, 5mg, 1 Patr	Somatropinum ADNr	155.79	0.03mg / kg KG / T, 1 Wo	0.69	107.96
TQV Niveau [Fr.]					112.49
TQV Preis / mg [Fr.]					56.81
TQV Preis [Fr.]					284.06

¹ gelisteter FAP [Fr.] per 01.09.2024

² Mittlere tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 8. August 2024, Preisen aus 4 Referenzländern (A, D, DK, NL) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro und Fr. 0.1287/DKK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV
Inj Lös, 5 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 300.77
Inj Lös, 10 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 604.49
Inj Lös, 15 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 815.97

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 5 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 292.41	Fr. 334.45
Inj Lös, 10 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 584.83	Fr. 652.45
Inj Lös, 15 mg/1.5ml, 1 Fertpen	Fr. 834.08	Fr. 923.55

- mit einer Limitierung:
„SOGROYA wird vergütet für die Substitution des endogenen Wachstumshormons (Growth Hormone, GH) bei pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörungen aufgrund eines nachgewiesenen Wachstumshormonmangels (Growth Hormone Deficiency, GHD). Andere Ursachen der Wachstumsstörung müssen ausgeschlossen sein.“
- ohne Auflagen.