

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotide (IMCIVREETM)

Rhythm Pharmaceuticals Inc.

Modul 4 A

POMC – inkl. PCKS1- und LEPR-Mangel Adipositas

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	76
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	78
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	78

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	78
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	79
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	80
4.3.2.1.4	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.1.5	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	82
4.3.2.1.6	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	83
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	84
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	85
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	94
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Körpergewicht – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Body-Mass-Index – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Hüftumfang – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Hunger – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.6	Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	149
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	162
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	163
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	163
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	167
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	169
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	170
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	170
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	170
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	171
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	171
4.6	Referenzliste.....	173
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		184
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		189
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		193

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 198
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 200
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 227

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zur Wirksamkeit in Zulassungsstudien	18
Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Wirksamkeit – BMI und BMI-z in der Nachbeobachtungsstudie	20
Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Sicherheit – in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie	21
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit – PHQ-9 in Zulassungsstudien.....	22
Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotide und sonstige Behandlungen im Anwendungsgebiet.....	30
Tabelle 4-6: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche	39
Tabelle 4-7: Ergebnisse aus der bibliographischen Literaturrecherche - Charakterisierung von Studien mit sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet	41
Tabelle 4-8: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet	44
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen.....	46
Tabelle 4-10: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	51
Tabelle 4-11: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen	54
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT	65
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-25: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	77
Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	77
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	80
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - RCT für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	82
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	85
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	85
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus nicht randomisierte vergleichende Studie	86
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-38: Relevante Publikationen mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet aus der bibliografischen Literaturrecherche	91
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	96
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	97

Tabelle 4-44: Studienpopulationen in klinischen Studien – Demographie – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-45: Studienpopulationen in klinischen Studien – anthropometrische Parameter - weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-46: Patienten-Populationen in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-47: Patienten-Kohorten in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-50: Studienstatus, Studienpopulation und Verlauf – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-51: Verabreichung der Studienmedikation in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-53: Verabreichte Begleitbehandlungen für ausgewählte Erkrankungen der Patienten in Zulassungsstudien ¹	107
Tabelle 4-54: Frühere Interventionen zum Zweck der Gewichtsreduktion in Zulassungsstudien	108
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte - weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-58: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen ...	114
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-62: Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-63: Anzahl Patienten mit unterschiedlichen Gewichtsreduktionen in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-64: Absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-65: Änderung des Körpergewichtes während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-66: Änderung des Körpergewichtes in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-67: Änderung des Körpergewichtes über 24 und 36 Monate in der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt BMI und BMIz – weitere Untersuchungen.....	125

Tabelle 4-69: Verzerrungspotentials Endpunkt BMI und BMI-z – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-70: Absolute und relative Änderung des BMI in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-71: Absolute und relative Änderung des BMI in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-72: Änderung des BMI je Patient in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-73: Änderung des BMI-z je Patient in Zulassungsstudien - weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-74: Änderung des BMI und BMI-z über 24 und 36 Monate in der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen...	133
Tabelle 4-76: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen.	134
Tabelle 4-77: Absolute und relative Änderung des Hüftumfanges in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-78: Absolute und relative Änderung des Hüftumfanges in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-80: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-81: Anzahl Patienten mit Verbesserung des Hunger um $\geq 25\%$ – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-82: Prozentuale Veränderung des Hungers– weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-83: Änderung (Umkehrung) Hunger während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase– weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-84: Absolute und relative Änderung des Hungers in der Nachbeobachtungsstudie –weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-86: Verzerrungspotential von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-87: Berücksichtigung von ausgewählten Instrumenten zur Untersuchung der Lebensqualität – weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-88: Absolute und relative Änderung des IWQOL-Lite in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-89: Absolute und prozentuale Änderung des PedsQL-Child und PedsQL-Child Parent in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	148
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	150

Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	151
Tabelle 4-93: Häufige unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$ in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und preferred term in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-95: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und CTCAE Schweregrad ≥ 3 in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-96: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-97: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	158
Tabelle 4-98: Absolute und relative Änderung des PHQ-9 in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-99: Absolute und relative Änderung des PHQ-9 in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-102: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-012 (NCT02896192) –	200
Tabelle 4-103: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-015 (NCT03287960) –	210
Tabelle 4-104: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-022 (NCT03651765) –	219
Tabelle 4-105: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RM-493-012 (NCT 02896192)	228
Tabelle 4-106: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	236
Tabelle 4-107: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	244

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Behandlungsschema in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015.....	28
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet.....	38
Abbildung 3: Flussdiagramm für Suche in Studienregistern - Suche nach klinischen Studien mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet	45
Abbildung 4: Historische Angaben zum BMI in Zulassungsstudien bei Patienten mit Adipositas aufgrund POMC-Mangel und LEPR-Mangel	109
Abbildung 5: Zeitverlauf der Änderung des Körpergewichtes während der Placebo Behandlungsphase in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	121
Abbildung 6: Zeitverlauf der Änderung des Körpergewichtes in der Nachbeobachtungsstudie je Patient – weitere Untersuchungen	123
Abbildung 7: Zeitverlauf der Änderung des BMI je Patient in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	128
Abbildung 8: Änderung der BMI Schweregrad-Kategorie je Patient in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen	131
Abbildung 9: Zeitverlauf der Änderung des Hüftumfang je Patient in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen	136
Abbildung 10: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-012 (pivotale Kohorte)	209
Abbildung 11: Patientenpopulation der pivotalen Kohorte für Zulassungsstudie RM-493-012	209
Abbildung 12: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-015 (pivotale Kohorte)	218
Abbildung 13: Patientenpopulation der pivotalen Kohorte für Zulassungsstudie RM-493-015	218

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
BMI	Body Mass Index
BMI-z	BMI Perzentile
BSC	Best Supportive Care
CI	Confidence Intervall
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DUS	Designated Use Set
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRF	Independent Review Facility
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
ITT	Intention to treat
LEPR	Leptinrezeptor
LS mean	Least square means
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NHS	National Health Service
PCKS1	Preprotein convertase subtilisin/kexin type 1

PedsQL	Pediatric Quality of Life
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
POMC	Proopiomelanocortin
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
SAS	Safety Analysis Set
SGB V	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf IMCIVREE™ mit dem Wirkstoff Setmelanotide zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel. Setmelanotide wurde am 16.07.2021 von der Europäischen Kommission (EC) zugelassen und wird zum 01.06.2022 in Deutschland eingeführt.

Setmelanotide ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status Orphan Drug wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 05.09.2016 für die Krankheitsausprägung POMC-Mangel Adipositas und am 19.01.2019 für die Krankheitsausprägung LEPR-Mangel Adipositas erteilt und am 16.07.2021 im Rahmen eines zentralen europäischen Zulassungsverfahrens bestätigt.

Setmelanotide ist ein Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonist und wurde entwickelt als Arzneimittel zur Wiederherstellung einer gestörten Aktivität des MC4R vermittelten Stoffwechselweges in Zusammenhang mit sehr seltenen genetischen Erkrankungen. Die durch den MC4 Rezeptor vermittelte Aktivität im Gehirn ist von entscheidender Bedeutung für verschiedene neuro-regulatorische Aktivitäten inklusive des Regelkreises zur Steuerung des Hunger- und Sättigungsgefühls und damit des Energiehaushaltes. Setmelanotide ist das erste kausal wirksame Medikament zur Behandlung von monogen vererbter Adipositas aufgrund von durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC/PCSK1-Mangel oder biallelischem LEPR-Mangel. Bisher bestand keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten beschränkten sich auf allgemeine unterstützende Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung), psycho-soziale Unterstützung und psychologische Betreuung, deren Fortführung auch bei Behandlung mit Setmelanotide patientenindividuell empfohlen ist.

Fragestellung

In Übereinstimmung mit § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Nutzen und Zusatznutzen von Setmelanotide durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Gegenstand des vorgelegten Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide. Hierfür hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-036 für Setmelanotide im vorliegenden Anwendungsgebiet

“Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Datenquellen

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 der VerFO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bei den die Zulassung begründenden Studien handelt es sich um die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015. Ergänzend wird in der Nutzenbewertung die Studie RM-493-022 berücksichtigt, die eine Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudie RM-493-012 ist.

Die Studien RM-493-012 und RM-493-015 sind einarmige, offene multizentrische klinische Studien von 52 Wochen Dauer mit einer doppel-blinden placebo-kontrollierten “Withdrawal“-Phase von 8 Wochen Dauer zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotide bei Patienten mit POMC/PCKS1-Mangel oder LEPR-Mangel Adipositas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren. Beide Zulassungsstudien sind in ihrem Studiendesign vergleichbar. Die ebenfalls dargestellte und in der Analyse berücksichtigte klinische Studie RM-493-022 ist eine offene Nachbeobachtungsstudie von Patienten mit POMC-Mangel Adipositas, welche die Indexstudie RM-493-012 erfolgreich beendet hatten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um eine vollständige und umfassende Bewertung der gesamten Evidenz im Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche unter Berücksichtigung von Setmelanotide und BSC durchgeführt. Es wurden keine Einschränkungen bezüglich des Studientyps, der berücksichtigten Behandlung und der Studiendauer vorgenommen. Herangezogen wurden Studien, welche patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse) berücksichtigten. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranzogen, wurden nicht in den Studienpool aufgenommen. Da die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet lieferte, berücksichtigte die Suche alle Studientypen inklusive Fallserien und Fallberichte.

Die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern wurde zum 1. April 2022 entsprechend den Vorgaben aus Modul 4 durchgeführt. Alle identifizierten klinischen Studien im Anwendungsgebiet wurden im Volltext gesichtet und im Dossier zusammenfassend dargestellt. Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien und die Liste der identifizierten Studien sind in den Tabelle 4-5, und Tabelle 4-6 enthalten.

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

Die eingeschlossenen Studien mit Setmelanotide wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und aus Publikationen. Für die im vorliegenden Dossier berücksichtigten klinischen Studien werden das Design und die Methodik in Anhang 4-E und das Verzerrungspotential in Anhang 4-F dargestellt.

Da weder die beiden berücksichtigten Zulassungsstudien und die ebenfalls berücksichtigte Nachbeobachtungsstudie mit Setmelanotide den Kriterien einer RCT entsprachen, wurde für diese Studien grundsätzlich ein "hohes" Verzerrungspotential auf Studienebene und damit auch auf Endpunktebene angenommen. Die vorgenommene Einordnung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus der Dossiervorlage, ist jedoch kritisch zu hinterfragen.

Aufgrund der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3) ist eine Durchführung von wissenschaftlich validen RCTs und von nicht randomisierten vergleichenden Studien unter praktischen Gesichtspunkten kaum möglich. Diese grundsätzliche Einschränkung wird auch von der EMA erkannt, welche in der "Guideline on clinical trials in small populations" auf die Notwendigkeit von angepassten Studiendesigns hinweist, dabei jedoch betont, dass der Orphan Status als alleinige Begründung nicht ausreichend ist. In diesem Zusammenhang zu beachten sind die gültigen Vorgaben aus der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments, welche die Belastung aus klinischen Studien für Kinder und Heranwachsende auf ein notwendiges und ethisch vertretbares Minimum begrenzen. Vor diesem Hintergrund besteht somit weder eine Möglichkeit für vergleichende klinische Studien mit pädiatrischen Patienten, noch wäre eine solche Studie aus ethischen Gründen zu verantworten, da die Patienten unangemessenen Risiken und Belastungen durch die Studienanforderungen ausgesetzt wären. Das mit den Zulassungsbehörden vereinbarte offene, einarmige Studiendesign mit einer Studiendauer von 52 Wochen inklusive einer verblindeten placebo-kontrollierten "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer erfüllt bestmöglich die Anforderungen der Zulassungsbehörden unter Beachtung der genannten Einschränkungen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ist daher der Auffassung, dass die vorgelegten Nachweise der best-möglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entsprechen und unter ethischen und praktischen Gesichtspunkten keine Möglichkeit für prospektive vergleichende interventionelle klinische Studien besteht. Diese Einschätzung wird auch durch das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche unterstützt, welche mit Ausnahme von Setmelanotide keine sonstigen interventionellen Studien im Anwendungsgebiet identifizierte. Die vorgenommene Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene als "hoch" entspricht den formalen Vorgaben aus der Verfo des G-BA, ist jedoch für das Anwendungsgebiet nicht zutreffend.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015, der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sowie den in den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des Common Technical Document (CTD) an die

Zulassungsbehörden übermittelten Daten. Weiterhin berücksichtigt wurden Publikationen von post hoc Analysen der genannten Studien. Die Darstellung der Ergebnisse und Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte getrennt für die Patienten mit den Krankheitsausprägungen POMC/PCSK1-Mangel oder LEPR-Mangel Adipositas. Im Dossier werden nur Patienten betrachtet, die gemäß der Zulassung behandelt wurden. In der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt:

Mortalität

- *Anzahl der Todesfälle*

Morbidität

- *Veränderung des Körpergewichtes*
- *Veränderung des Hungergefühls*
- *Veränderung des Hüftumfanges*
- *Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) und BMI-z*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *IWQOL Lite*
- *Peds QL*

Sicherheit

- *Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*
- *PHQ-9*
- *C-SSRS*

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Setmelanotide nur einarmige Studien mit dem Wirkstoff herangezogen werden konnten und in beiden Zulassungsstudien Patienten mit unterschiedlichen genetischen Erkrankungsursachen untersucht wurden, wurde auf eine Metaanalyse verzichtet. Aufgrund von fehlenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von möglichen Formen von BSC wurde kein adjustierter indirekter Vergleich vorgenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Best Supportive Care (BSC) benannt, wobei BSC diejenige Therapie ist, die eine best-mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die eine Festlegung von BSC entsprechend den Vorgaben des G-BA erlauben. Es wurden keine Studien identifiziert, die eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC erlauben. Weiterhin wurden keine Studien identifiziert, die eine Aussage zum Nutzen von allgemein unterstützenden Maßnahmen auf das Körpergewicht und den Hunger bei Patienten im Anwendungsgebiet erlauben. Eine ergänzend durchgeführte Sichtung von ausgewählten klinischen Behandlungsleitlinien erbrachte keine Hinweise auf verfügbare medikamentöse oder nicht-medikamentösen Behandlungen von Patienten mit POMC/PCKS1-Mangel oder LEPR-Mangel. Da keine Aussagen zu BSC möglich sind, keine Angaben zur Wirksamkeit von allgemein unterstützenden Maßnahmen verfügbar sind und spontane Verbesserungen aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung sehr unwahrscheinlich sind, ist im Hinblick auf eine Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität von einem vollständigen Fehlen eines Effektes durch BSC auszugehen. Daher ist die Annahme begründet, dass die in den beiden einarmigen Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie identifizierten Behandlungseffekte Setmelanotide zuzuordnen sind. Die aus den dargestellten interventionellen Studien und der Nachbeobachtungsstudie extrahierten Studienergebnisse stellen somit die bestmögliche Evidenz im Anwendungsgebiet dar.

Ergebnisse zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen von Setmelanotide basiert auf zwei abgeschlossenen offenen, einarmigen Zulassungsstudien mit einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsstudie. Die Ergebnisse für beide in den Zulassungsstudien untersuchte Patientengruppen zeigen übereinstimmend gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Behandlungseffekte, die in der Regel für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas ausgeprägter waren als für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide im Vergleich zu Placebo oder patientenindividuell verabreichten unterstützenden Maßnahmen.

Tabelle 4-1, Tabelle 4-2, und Tabelle 4-3 präsentieren eine zusammenfassende Darstellung der Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten in den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015. Ergebnisse zur Nachbeobachtungsstudie sind in Abschnitt 4.3.2.3 verfügbar. Die Darstellung der Ergebnisse zu Setmelanotide erfolgt für die patientenrelevanten Endpunkte einheitlich zum Studienende nach 52 Wochen gegenüber der Baseline. Für die Endpunkte Körpergewicht und Hunger ist weiterhin ein Vergleich gegenüber Placebo für die verblindete placebo-kontrollierte Behandlungsphase berücksichtigt. Für die Endpunkte BMI und BMI-z wurden post-hoc Ergebnisse zur Wirkung von Setmelanotide über einen Zeitraum von 2 bzw. 3 Jahren berücksichtigt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zur Wirksamkeit in Zulassungsstudien

Pivotal Kohorte ¹	Population	RM-493-012			RM-493-015		
		N/n	Ergebnis	p-Wert	N/n	Ergebnis	p-Wert
Körpergewicht							
Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ n (%); [90% CI]	FAS	10/10	8 (80,0%) [49,31; 96,32]	<0,0001	11/11	5 (45,5%) [19,96; 72,88]	<0,0001
Änderung des Körpergewichts %; [90% CI]	DUS	9/9	-25,39% [-28,80; -21,93]	< 0,0001	7/7	-12,47% [-16,10; -8,83]	< 0,0001
Mittlere Änderung des Körpergewichtes während der Withdrawal Behandlungsphase	DUS	9/8	8,52 (5,38) [4,91; 12,12]	0,0029	9/7	7,03 (3,35) [4,57; 9,50]	0,0014
Body Mass Index (BMI, BMI-z)							
Änderung BMI LS mean [90% CI]	DUS	9/9	-27,71 % [-31,71; -23,71]	< 0,0001	7/6	-13,22 % [-16,88; -9,56]	< 0,0001
Hüftumfang							
Änderung des Hüftumfangs LS-mean [90% CI]	DUS	9/9	-18,31% [-22,35; -14,26]	< 0,0001	7/6	-8,84 % [-12,45; -5,24]	0,0001
Hunger							
Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des Hunger Score $\geq 25\%$ (≥ 12 Jahre) n (%); [90% CI]	FAS	8/8	4 (50,0%) [19,29; 80,71]	0,0004	11/11	8 (72,7%) [43,56; 92,12]	<0,0001
Änderung des "worst hunger" Score in den vergangenen 24 Stunden (≥ 12 Jahre) % [90% CI]	DUS	7/7	-27,77% [-40,58; -14,96]	0,0005	7/7	- 41,93 % [-54,76; -23,09]	< 0,0001
Mittlere Änderung des "most hunger" Score während der Withdrawal Phase Mean (SD) [90% CI]	DUS	7/6	2,2 (3,62) [-0,75; 5,21]	0,1913	7/6	3,1 (2,71) [0,87; 5,32]	0,0380
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
IWQOL: Änderung des Gesamtscore) für Patienten ≥ 18 J. % LS mean [90% CI]	DUS	3/3	+59,31 % [16,19; 102,44]	0,028	4/3	+30,39 % [12,37; 48,41]	0,0143
PedsQL-Child: Änderung (%) des Gesamtscore für Patienten 8-12J. LS mean [90% CI]	DUS	2/2	+34,00 % [6,45; 61,54]	0,031	nv	nv	nv
PedsQL-Teen: Änderung (%) des Gesamtscore für Patienten 13-17J. LS mean [90% CI]	DUS	4/3	+28,80 % [9,78; 47,81]	0,0106	nv	nv	nv
¹ Die Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt die <u>pivotal Kohorte</u> welche <u>Grundlage der Zulassungserteilung</u> war. Mit Ausnahme der Ergebnisse für die Endpunkte Körpergewicht und Hunger für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase ist der Vergleich zur Studienwoche 52 versus Baseline dargestellt. Quelle: Körpergewicht: Tabelle 4-62, Tabelle 4-64, Tabelle 4-65; BMI: Tabelle 4-70; Hüftumfang: Tabelle 4-77; Hunger: Tabelle 4-81, Tabelle 4-82, Tabelle 4-83; Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Tabelle 4-88, Tabelle 4-89							

Endpunkt Körpergewicht

Für den primären Endpunkt resultierte für 8 von 10 Patienten (80,0%; $p < 0,0001$) in RM-493-012 und 5 von 11 Patienten (45,5%; $p < 0,0001$) in RM-493-015 eine Reduktion des Körpergewichtes um mindestens 10% (Tabelle 4-1). Hiermit korrespondierend resultierte für den gleichen Studienzeitraum eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion des mittleren Körpergewichts um -25,39% (90% CI [-28,80; -21,93]; $p < 0,0001$) und -12,47% (90% CI [-16,10; -8,83]; $p < 0,0001$) in den Studien RM-493-012 und RM-493-015. Während der doppelblinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase wurde ein statistisch signifikanter Umkehrereffekt der zuvor mit Setmelanotide erzielten Gewichtsreduktion um $\Delta +8,5$ kg in RM-493-012 und $\Delta +7,0$ kg in RM-493-015 berichtet. Bei anschließender Fortsetzung der Behandlung mit Setmelanotide bis zum Studienende nach 52 Wochen setzte sich die Gewichtsreduktion aus der initialen Behandlungsphase fort. In der laufenden Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 blieb bis zum vorliegenden Datenschnitt nach 37 Wochen die Reduktion des Körpergewichtes aus den beiden Zulassungsstudien erhalten. Die Gesamtheit der berichteten Ergebnisse für den primären Endpunkt und alle weiteren berücksichtigten Darstellungen zum Endpunkt Körpergewicht waren für beide Patientengruppen gleichgerichtet und statistisch signifikant und korrespondierten mit den Ergebnissen für den patientenrelevanten Endpunkt Hunger.

Endpunkt Body-Mass-Index (BMI) und BMI-z

Eine Behandlung mit Setmelanotide führte für die pivotale Kohorte der DUS Population zu einer statistisch signifikanten Reduktion des BMI von -27,71% (90% CI [-31,71; -23,71]; $p < 0,0001$) in Studie RM-493-012 und -13,22% (90% CI [-16,88; -9,56]; $p < 0,0001$) in Studie RM-493-015 (Tabelle 4-1). Diese prozentuale Reduktion des BMI entsprach einer Reduktion des mittleren (SD) BMI von $39,98 \text{ kg/m}^2$ (8,31) zur Baseline auf $27,76 \text{ kg/m}^2$ (5,38) zur Studienwoche 52 in Studie RM-493-012 und von $47,46 \text{ kg/m}^2$ (11,76) auf $38,79 \text{ kg/m}^2$ (9,48) in Studie RM-493-015. Für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus RM-493-012 resultierte eine prozentuale Veränderung des BMI von -30,11% (90% CI [-43,84; -16,39]) zur Studienwoche 37 versus Baseline der Indexstudie und von +2,85% (90% CI [-11,99; 17,69]) zur Studienwoche 37 versus Baseline der Nachbeobachtungsstudie.

In einer post-hoc durchgeführten gepoolten Analyse von allen in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 eingeschlossenen Patienten (N=28) mit POMC-Mangel Adipositas aus RM-493-012 (n=9) und LEPR-Mangel-Adipositas aus RM-493-014 (n=16) führte eine Behandlung mit Setmelanotide zu einer deutlichen und langanhaltenden Reduktion des BMI und des BMI-z (Tabelle 4-2). Für die Gesamtheit von allen in die Analyse eingeschlossenen Patienten (N=28) führte eine Behandlung mit Setmelanotide zu einer Reduktion des mittleren BMI (SD) von $44,9 \text{ kg/m}^2$ (11,8) zur Baseline der Indexstudien um -16,7% (16,0) zum Datenschnitt nach 2 Jahren (n=21) und um -17,5% (20,5) zum Datenschnitt nach 3 Jahren (n=15). Hiermit korrespondierend resultierte für Patienten < 18 Jahre (N=13) eine Reduktion des mittleren BMI-z (SD) von 3,6 (0,4) zur Baseline um -0,94 (0,95) zum Datenschnitt nach 2 Jahren (n=10) und um -0,73 (1,41) zum Datenschnitt nach 3 Jahren. Die vorgelegten Nachweise zum BMI und

BMI-z entsprachen den Ergebnissen zu den Endpunkten Körpergewicht und Hunger und bestätigten, dass der klinische Nutzen von Setmelanotide persistent ist, und Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas in gleicher Weise von einer Behandlung mit Setmelanotide profitierten.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Wirksamkeit – BMI und BMI-z in der Nachbeobachtungsstudie

Pivotaler Kohorte	RM-493-012/014			RM-493-022			
	Baseline Indexstudie			Datenschnitt 2 Jahre		Datenschnitt 3 Jahre	
	N	n	mean (SD)	n	% (SD)	n	% (SD)
Änderung des mittleren BMI bei Patienten in der Nachbeobachtungsstudie	28	28	44,9 (11,8)	21	-16,7% (16,0)	15	-17,5 (20,5)
Änderung des mittleren BMI-z bei Patienten < 18 Jahre in der Nachbeobachtungsstudie	13	13	3,60 (0,40)	10	-0,94 (0,95)	4	-0,73 (1,41)
Quelle: Clement 2022 [57]							

Endpunkt Hüftumfang

Für den sekundären Endpunkt Hüftumfang (Tabelle 4-1) führte eine Behandlung mit Setmelanotide zu einer statistisch signifikanten prozentualen Reduktion des mittleren Hüftumfangs von -18,31% (90%CI [-22,35; -14,26] p<0,0001) in Studie RM-493-012 und -8,84% (90% CI [-12,45; -5,24] p=0,0001) in Studie RM-493-015.

Endpunkt Hunger

Eine Behandlung mit Setmelanotide führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des sekundären Endpunktes "Anzahl Patienten (%) mit einer Verbesserung des Hunger Score um $\geq 25\%$ " für 4 von 8 Patienten (50%) in RM-493-012 und 8 von 11 Patienten (72,7%) in RM-493-015 (Tabelle 4-1). Hiermit vergleichbar resultierte eine statistisch signifikante prozentuale Änderung (Reduktion) des mittleren "worst hunger score" um -27,77% in RM-493-012 und -41,93% in RM-493-015. Während der doppelblinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase wurde eine Umkehr der zuvor mit Setmelanotide erzielten mittleren (SD) Reduktion des Hungers um $\Delta + 2,2$ Punkte (3,62) in RM-493-012 und $\Delta + 3,1$ Punkte (2,71) in RM-493-015 berichtet. Bei anschließender Fortsetzung der Behandlung mit Setmelanotide bis zum Studienende nach 52 Wochen setzte sich die Reduktion des Hungers aus der initialen Behandlungsphase fort. In der laufenden Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 wurden bis zum vorliegenden Datenschnitt nach 37 Wochen die Ergebnisse zum Endpunkt Hunger aus den beiden Zulassungsstudien bestätigt. Die Gesamtheit der berichteten Ergebnisse waren für alle betrachteten Ausprägungen zum Endpunkt Hunger und für beide Patientengruppen gleichgerichtet und überwiegend statistisch signifikant und korrespondierten mit den patientenrelevanten Endpunkten Körpergewicht und BMI.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Zulassungsstudien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den patientenberichteten Fragebögen IWQOL und PedsQL untersucht (Tabelle 4-1). Für den IWQOL resultierte für Patienten ≥ 18 Jahre eine Änderung des mittleren Gesamtscore (SD) um +59,31% in RM-493-012 und +30,39% in RM-493-015. Für den PedsQL resultierte für Patienten in Studie RM-493-012 für den PedsQL-Child (Patienten 8 bis 12 Jahren) und PedsQL-Teen (Patienten 13 bis <18 Jahre) (PedsQL-Teen) eine Änderung (Verbesserung) des Gesamtscore um +34,00% und +28,80% zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline. Für den PedsQL sind keine Ergebnisse aus Studie RM-493-015 verfügbar. Die Ergebnisse für die berücksichtigten Untersuchungen waren statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zum Endpunkt “Unerwünschte Ereignisse“ für Patienten in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sind zusammenfassend in Tabelle 4-3 dargestellt. Bei allen Patienten der betrachteten pivotalen Kohorte trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 4 von 14 Patienten (40%) mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas in Studie RM-493-012 und 3 von 11 Patienten (20%) mit LEPR-Mangel Adipositas in Studie RM-493-015 berichtet. Für die 7 Patienten der Nachbeobachtungsstudie RM-493-012 wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für 2 Patienten (28,6%) berichtet. Im Verlauf der Studie RM-493-015 verstarb eine Patientin in Folge eines Verkehrsunfalls ohne Bezug zur Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Studie RM-493-012 für 10 (100%) Patienten und in RM-493-015 für 11 (100%) Patienten berichtet. Da keine Aussage zur Wirkung von BSC auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse möglich ist, war ein Vergleich von Setmelanotide versus BSC im Anwendungsgebiet nicht durchführbar.

Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Sicherheit – in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie

SAS Population – pivotale Kohorte ¹	Gesamtrate Ereignisse (n/N (%))		
	RM-493-012 N=10	RM-493-015 N=11	RM-493-022 N=7
Patienten mit mindestens einem Ereignis	10 (100%)	11 (100%)	7 (100%)
UE	10 (100%)	11 (100%)	7 (100%)
SUE	4 (40%)	3 (20%)	2 (28,6%)
UE von besonderem Interesse	10 (100%)	11 (100%)	0
UE die zum Therapieabbruch führten	0	1 (6,7%)	0
Anzahl Todesfälle	0	1 (6,7%)	0

¹ Die Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt die pivotale Kohorte welche Grundlage der Zulassungserteilung war.
Quelle: Tabelle 4-92, Tabelle 4-96:

Für den patienten-berichteten Fragebogen Patient Health Questionnaire (PHQ-9) zur Untersuchung von Depression resultierte eine nicht signifikante prozentuale Reduktion des Gesamtergebnisses von – 12,43% (90% CI [-50,56; 25,71]; p=0,2882) in Studie RM-493-012 und -0,44% (90% CI [-48,62; 47,73]; p=0,4938) in Studie RM-493-015 (Tabelle 4-4). Für den ebenfalls angewandten patienten-berichteten Fragebogen Columbia Suicide Risk Severity Scale (C-SSRS) zur Untersuchung von Suizidalität von Patienten der pivotalen Kohorte der Studien RM-493-012 und RM-493-015 resultierten ebenfalls geringfügige Veränderungen des Gesamtergebnisses zur Studienwoche 52 versus Baseline, die ohne statistische Signifikanz waren. Ebenso wurden während der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bis zum Datenschnitt zur Woche 37 keine wesentlichen Veränderungen für beide Fragebögen berichtet. Zusammenfassend bestätigen die Nachweise zum PHQ-9 und C-SSRS in beiden Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie lediglich geringfügige, nicht signifikante Effekte von Setmelanotide auf Depression und Suizidalität der Patienten, die jedoch bereits zur Baseline nur geringfügig ausgeprägt war.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit – PHQ-9 in Zulassungsstudien

Pivotaler Kohorte	Population	RM-493-012			RM-493-015		
		N/n	Ergebnis	p-Wert	N/n	Ergebnis	p-Wert
Körpergewicht							
PHQ-9: Änderung (%) des Gesamtscore für Patienten > 12 Jahre. LS mean [90% CI]	DUS	7/7	-12,43 % [-50,56; 25,71]	0,2882	7/6	-0,44 % [-48,62; 47,73]	0,4938
Quelle: Tabelle 4-98							

Zusätzliche Evidenz

Der G-BA hat in Zusammenhang mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt, dass: *“sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt“*. Diese Vorgabe des G-BA wurde in den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 umgesetzt. Beide Zulassungsstudien erlaubten grundsätzlich eine patientenindividuelle Fortführung von Behandlungen von Begleiterkrankungen, darunter auch für die vom G-BA benannten Erkrankungen. Eine ergänzende, post hoc durchgeführte Analyse zur Krankheitsvorgeschichte und Vorbehandlungen von Patienten der Zulassungsstudien bestätigte, dass angewandte Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und unterstützende Interventionen bei allen Patienten ohne nachhaltige Wirkung auf das Körpergewicht und den BMI waren und erst eine Behandlung mit Setmelanotide zu einer deutlichen patientenrelevanten Reduktion führte (Wabitsch et al. 2022). Diese Schlussfolgerung entspricht den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche, welche keine aussagefähigen wissenschaftlichen Publikationen im Anwendungsgebiet identifizierte und vorliegende

Fallstudien und Fallberichte keine Wirksamkeit und Sicherheit von sonstigen Interventionen und unterstützenden Maßnahmen belegten.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen und zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Setmelanotide (IMCIVREETM) ist die einzige zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie für Patienten ≥ 6 Jahre mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.

Für Patienten im Anwendungsgebiet ist Setmelanotide die einzige verfügbare und zugelassene Therapie, die eine kausale Behandlung der Erkrankung erlaubt, und deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde. In einer bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit zu sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet erlauben. Auch liegen keine Empfehlungen aus Behandlungsleitlinien im Anwendungsgebiet vor. Eine vergleichende Analyse von Setmelanotide gegenüber BSC, der vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide entfällt, da diese nicht bestimmbar war und auch keine Studien zu Interventionen im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten, die eine Aussage zur Wirkung und Sicherheit von BSC auf die Ursache und Ausprägung der Erkrankung und die Lebensqualität der betroffenen Patienten erlauben.

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zu Setmelanotide aus den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015, die laufende Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 und die Abschnitte 2.5 und 2.7.4 des Common Technical Document (CTD) berücksichtigt. Das in den Zulassungsstudien umgesetzte Studiendesign mit einer Fortführung von bestehenden unterstützenden Behandlungen als erlaubte Begleitmedikation entsprach der erwarteten klinischen Praxis und ist somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Anwendungsgebiet ist zu erwarten, dass die betroffenen Patienten bei Behandlung mit Setmelanotide auch weiterhin patientenindividuell unterstützende Behandlungen erhalten werden. Hierzu gehören u.a. Maßnahmen zur Gewichtskontrolle, Bewegungsförderung, Ernährungsumstellung sowie Unterstützungsmaßnahmen. In diesem Sinne sind bestehende Interventionen auch nicht als Vergleichstherapien einzustufen, die durch Setmelanotide ersetzt werden, sondern als patientenindividuell fortzusetzende Therapien im Interesse einer dauerhaften und patientenrelevanten Reduktion des Körpergewichtes und des Hungers der betroffenen Patienten.

Weiterhin erlaubt die mit den Zulassungsbehörden für die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 vereinbarte verblindete, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer eine vergleichende Aussage zur Wirksamkeit von Setmelanotide versus Placebo bei Patienten, die im Verlauf der Studie weiterhin patientenindividuell unterstützende Begleitbehandlungen erhalten hatten. Das gewählte Studiendesign und der in den Studien umgesetzte Vergleich versus Placebo entspricht den Anforderungen aus der EU-Richtlinie 1901/2000 zur Durchführung von klinischen Studien mit Kindern und berücksichtigt die

Empfehlungen der Zulassungsbehörden zur Durchführung von klinischen Studien in sehr kleinen Patientenpopulationen. In diesem Sinne entsprechen die vorgelegten Daten der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen übereinstimmend für die untersuchten patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, Hüftumfang und BMI/BMI-z eine deutliche klinische Verbesserung zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Behandlung mit Setmelanotide, die statistisch signifikant war und von den Zulassungsbehörden als klinisch relevant eingestuft wurden. Ebenso wurde für alle Analysen des Endpunktes Hunger für beide Patientengruppen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung berichtet. Weiterhin waren die klinischen Effekte von Setmelanotide für die Endpunkte Hunger und Körpergewicht während einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer umkehrbar. Auch führte die Reduktion des Hungergefühls und die konsistente Verbesserung der untersuchten anthropometrischen Endpunkte zu einer Verbesserung der Lebensqualität, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Das Sicherheitsprofil von Setmelanotide wurde von der EMA als akzeptabel eingestuft.

Die erreichten statistisch signifikanten Verbesserungen des Hungergefühls, des Körpergewichts, Hüftumfangs und BMI/BMI-z bedeuten für die untersuchten Patienten eine erhebliche und langandauernde Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität. Diese blieben in den vorgelegten Zulassungsstudien über einen Zeitraum von 52 Wochen erhalten und in der Nachbeobachtungsstudie bis zum vorliegenden Datenschnitt zur Woche 37. Dies ergibt sich auch aus der Beobachtung das bei Behandlung mit Setmelanotide einige Patienten nicht mehr als schwer adipös (Class III) eingestuft wurden. Mit Setmelanotide steht erstmalig eine zugelassene und in aussagefähigen klinischen Studien untersuchte Therapie zur Verfügung, die kausal am zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung ansetzt.

Unter Berücksichtigung

- der Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien sowie Langzeituntersuchungen zu anthropometrischen Endpunkten,
- der beträchtlichen Krankheitslast und dem hohen medizinischen Bedarf im Anwendungsgebiet, insbesondere bei Kindern und Heranwachsenden,
- fehlenden Therapiealternativen und
- einer patientenindividuell bestimmten Fortführung von bestehenden Interventionen und unterstützenden Maßnahmen auch bei Behandlung mit Setmelanotide

wird das Ausmaß des beanspruchten Zusatznutzens von Setmelanotide in der Patientengruppe POMC (incl. PCSK1)-Mangel Adipositas als beträchtlich und in der Patientengruppe LEPR-Mangel Adipositas als gering eingestuft.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1] wurde Setmelanotide (IMCIVREE®) ein Orphan Drug Status für das betrachtete Anwendungsgebiet zugesprochen [2,3] der im Zulassungsverfahren bestätigt wurde [4,5]. Gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden [6,7]. Weiterhin ist festgelegt, dass die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgt.

Setmelanotide ist zugelassen bei Kindern ab 6 Jahren und Erwachsenen mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)- Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischen Leptinrezeptor (LEPR)- Mangel [8,9]. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzen von Setmelanotide zu bestimmen, wobei BSC als vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt wird [10,11].

Um den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet zu führen und im Interesse einer strukturierten und umfassenden Darstellung von allen verfügbaren Ergebnissen wurden alle Abschnitte in Modul 4 ausgefüllt. Um eine vollumfängliche Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur im Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt [12]. Diese Recherche berücksichtigte sowohl Setmelanotide als zu bewertendes Arzneimittel als auch sonstige mögliche Interventionen und unterstützende Maßnahmen im Anwendungsgebiet.

In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA erfolgt der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung von Setmelanotide [5,8,9], Unterlagen in Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren [13-18], den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 [19-28, 117] und RM-493-015 [29-37, 118], der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 [38-44] sowie sonstige Unterlagen in Zusammenhang mit den berücksichtigten klinischen Studien [45-46]. Ebenso berücksichtigt wurden in der bibliografischen Literaturrecherche [12] identifizierte Publikationen mit Setmelanotide [47-55], zwei zur Veröffentlichung akzeptierte Publikationen mit Setmelanotide [56,57] und eine Fallstudie mit einem Patient aus einer Setmelanotide Zulassungsstudie [58]. Entsprechend den Anforderungen zur Vorlage von allen abgeschlossenen Studien mit Patienten im Anwendungsgebiet wird der Studienregistereintrag und Studienbericht der Prüfarzt-initiierten Studie RM-493-011 ebenfalls vorgelegt [59,60].

Patientenpopulation

Patientenpopulation im Sinne der Zulassung sind Kinder ab 6 Jahre und Erwachsene mit Adipositas aufgrund von genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischen Leptinrezeptor (LEPR)- Mangel [8]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt jeweils getrennt für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Setmelanotide mit dem Handelsnamen IMCIVREETM.

Vergleichstherapie

In Übereinstimmung mit § 35a Abs.1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Verbindung mit § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen von Setmelanotide bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden [6,7].

Für eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat der G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2020-B-036 [10,11] für Setmelanotide folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

– Best Supportive Care (BSC)

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass BSC als diejenige Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie, Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten [61,62]. Auch wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypotonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt.

Auch wenn für Setmelanotide als Orphan Drug kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden muss, wurde eine bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt [12]. Ziel von beiden Recherchen war es sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare wissenschaftlich-medizinische Literatur im Anwendungsgebiet berücksichtigt wird, um den Stellenwert und den Nutzen von Setmelanotide versus BSC bei der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Anwendungsgebiet zu erfassen und zu quantifizieren. Um eine vollständige Berücksichtigung von allen klinischen Studien und Publikationen zu gewährleisten erfolgten beide Recherchen ohne Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps und der verabreichten Intervention. Die Ergebnisse der Recherche sind im Detail in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 dargestellt.

Endpunkte

Es werden folgende Endpunkte berücksichtigt.

Mortalität

- *Anzahl der Todesfälle*

Morbidität

- *Veränderung des Körpergewichtes*
- *Veränderung des Body-Mass-Index (BMI, BMI-z)*
- *Veränderung des Hungers*
- *Veränderung des Hüftumfangs*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *IWQOL-Lite*
- *PedsQL*

Sicherheit

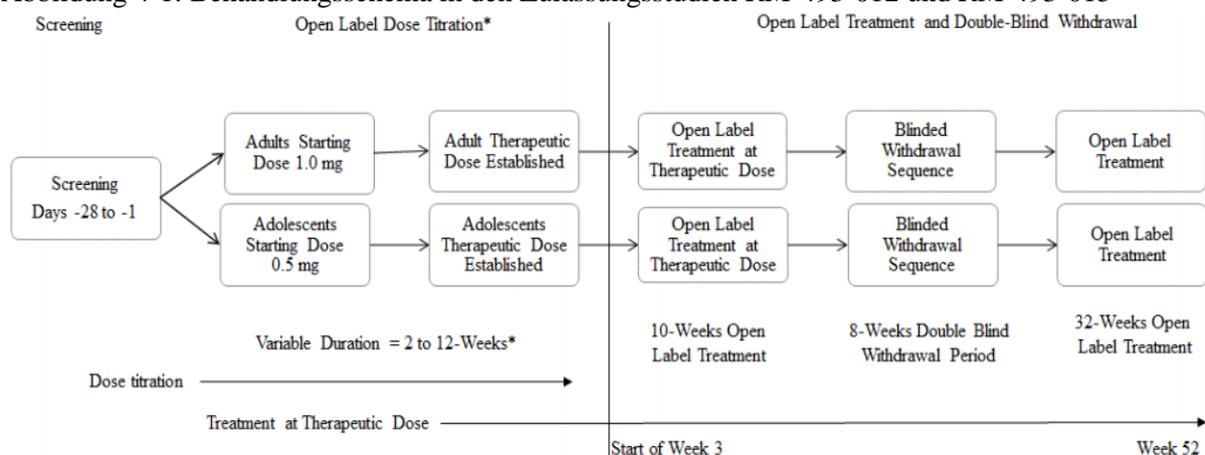
- *Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*
- *PHQ-9, C-SSRS*

Studientypen

Bei den berücksichtigten Zulassungsstudien RM-493-012 [19-21] und RM-493-015 [29-31] und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 [38-40] handelt es sich um einarmige, offene, interventionelle Studien. Die Studiendauer der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 betrug 52 Wochen, die Studiendauer der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 betrug bis zum verfügbaren Datenschnitt 37 Wochen.

In beiden Zulassungsstudien wurde die Behandlung mit Setmelanotide während einer doppelblinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer unterbrochen. Das gewählte „Withdrawal“-Design war mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und ist ein in der medizinischen Forschung etablierter Studientyp [63,64], der eine vergleichende Untersuchung der Langzeitwirkung von Arzneimitteln erlaubt, wenn eine Verabreichung von Placebo über einen langen Studienzeitraum oder eine vergleichende Studie aus ethischen oder praktischen Gründen nicht akzeptabel oder nicht durchführbar erscheint. Auch erlaubt das „Withdrawal“-Design die Vermeidung von möglicher Heterogenität zwischen den untersuchten Patientengruppen was besonders bei kleinen und möglicherweise heterogenen Patientengruppen von Bedeutung ist. Im besten Interesse der vulnerablen pädiatrischen Patienten im Anwendungsgebiet kombinieren die Studien RM-493-012 und RM-493-015 zwei offene Behandlungsphasen mit Setmelanotide von 10 Wochen und 32 Wochen Dauer mit einer 8-wöchigen Placebo-Behandlungsphase um das Ausmaß des klinischen Nutzens und die Dauerhaftigkeit und die Umkehrbarkeit des Behandlungseffektes von Setmelanotide zu bestätigen (Abbildung 4-1). Gleichzeitig minimiert das Studiendesign das Risiko einer Schädigung für vulnerable pädiatrische Patienten durch eine Behandlung mit Placebo oder Interventionen ohne bekannte Wirksamkeit und Sicherheit oder sonstigen Belastungen durch die Teilnahme an einer klinischen Studie.

Abbildung 4-1: Behandlungsschema in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015



Quelle: CSR RM-493-012 [21]

Ebenso ist das Design der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 in Übereinstimmung mit der EU-Kinderverordnung Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlamentes [65] und Empfehlungen der Zulassungsbehörden zur Entwicklung von Medikamenten für Kinder [66,67] welche vorsehen, Kinder so selten wie möglich einer klinischen Prüfumgebung auszusetzen und wenn möglich vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Berücksichtigt man ergänzend die sehr geringe Patientenzahl im Anwendungsgebiet mit erstmaligem Auftreten der Erkrankung ab Geburt oder frühester Kindheit ist die Schlussfolgerung begründet, dass wissenschaftlich valide, interventionelle klinische Studien grundsätzlich nicht durchführbar sind und auch unethisch sind. Der pU ist daher der Auffassung, dass der berücksichtigte Studienstatus der derzeitigen und auch zukünftig bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entspricht, da die Durchführung von klinischen Studien einer höheren Evidenzstufe nicht möglich erscheint.

Da für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide lediglich zwei einarmige Zulassungsstudien mit unterschiedlichen Patientenpopulationen herangezogen werden konnten, wurde sowohl auf eine Metaanalyse als auch auf eine gepoolte Analyse verzichtet. Auch wurde aufgrund der schlechten Evidenzlage und des unzureichenden Studienpools zu BSC auf die Durchführung eines indirekten adjustierten Vergleichs und eines historischen Vergleichs mit Setmelanotide verzichtet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotide und sonstige Behandlungen im Anwendungsgebiet

	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A
Patientenpopulation ^{1,2}	Kinder, Heranwachsende und Erwachsene (≥ 6 Jahren) mit Adipositas und/oder Hyperphagie in Verbindung mit bestätigtem LEPR, POMC oder PCSK1 Mangel	1	Alle sonstigen Formen von Adipositas Alter < 6 Jahre	1
Intervention	Jegliche Intervention zur Behandlung von Adipositas und/oder Hyperphagie inklusive: Setmelanotide/IMCIVREE/RM-493 – Jede andere medikamentöse Behandlung – Chirurgische Verfahren – Best Supportive Care (BSC) inklusive Verhaltensinterventionen, psychologische Interventionen und Strategien zur Reduktion der Kalorienaufnahme und/oder Steigerung körperlicher Aktivität	2	Studien ohne Ergebnisse zu den genannten Interventionen zur Behandlung von Adipositas und Hyperphagie	2
Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie oder keine Therapie	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt: – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit – Ergebnisse zum Verlauf der Erkrankung	4	Keine relevanten klinischen Ergebnisse, inklusive Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Genetik oder Biomarker Studie, Prognostische Studie, Imaging Studien	4
Studientyp	– Vergleichende klinische Studien (RCT, nicht-randomisiert) – Einarmige interventionelle Studien – Indirekte Vergleiche, Metaanalysen – Fallberichte, Fallserien in Verbindung mit Studien mit mindestens einem Patienten in der genannten Patientengruppe	5	– Briefe an den Herausgeber – Editorials, Kommentare – Narrative Reviews	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen (oder zumindest eine Interimanalyse) abgeschlossen	7	Laufende Studie, keine Interimanalyse verfügbar	7
Publikationstyp	– Klinischer Studienbericht – Primärpublikation – Sekundärpublikation mit neuen Daten – Abstract	8	Alle Publikationen ohne neue Daten zu patientenrelevanten Endpunkten	8
<p>¹ Die Studienpopulation berücksichtigte Patienten mit LEPR, POMC oder PCSK1 Mangel ohne Einschränkung auf Patienten mit genetischer Bestätigung. ² Studien mit gemischten Populationen werden berücksichtigt sofern $\geq 80\%$ der Patienten von Bedeutung für die Fragestellung sind oder als Subgruppe berichtet wurden. A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; LEPR: Leptin Rezeptor; NA: nicht anwendbar; PCSK1: Proprotein convertase subtilisin/Kexin Type 1; POMC: Proopiomelanocortin; RCT: Randomized controlled trial.</p>				

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung und unter Berücksichtigung von möglichen Interventionen als BSC resultierten die in Tabelle 4-5 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Anwendung in der bibliografischen Literaturrecherche.

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien erlaubten eine Identifikation von allen klinischen Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotide im Anwendungsgebiet. Hiervon unabhängig erfolgte jedoch die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet in Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA [7].

Weiterhin erlaubten die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) die Erfassung von klinischen Studien mit sonstigen Interventionen im Anwendungsgebiet, inklusive aber nicht darauf beschränkt: chirurgische Verfahren, Verhaltensinterventionen, psychologische Interventionen und Strategien zur Reduktion der Kalorienaufnahme und/oder Steigerung körperlicher Aktivität. Die gewählte Vorgehensweise ist in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten Festlegung des zweckmäßigen Vergleichstherapie als diejenige Therapie, die eine best-mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, ohne diese näher zu bestimmen [10,11]. Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten, auch hat der G-BA operative Verfahren als zVT ausgeschlossen. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypotonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt.

Dieser Anforderung des G-BA entsprechen die weit gefassten Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche, da sie ohne Einschränkung des Studientyps eine vollständige Identifikation von allen klinischen Studien mit beliebigen Interventionen erlaubten. Ergänzend hierzu erlaubte das Suchkriterium Patientenpopulation die Berücksichtigung von Patienten mit POMC/PCSK1- und LEPR-Mangel Adipositas ohne Einschränkung auf Patienten mit genetisch bestätigten Funktionsverlustmutationen. Aus der so durchgeführten umfassenden bibliographischen Literaturrecherche resultiert ein vollständiges Bild von allen im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien mit Setmelanotide oder BSC. Damit erlaubt die Literaturrecherche eine Einschätzung, in welchem Ausmaß BSC einen Beitrag zur “Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ leistet.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 1 zu dokumentieren.

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

Am 1. April 2022 wurde eine bibliografische systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt um klinische Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Setmelanotide und zu

sonstigen möglichen Interventionen im Anwendungsgebiet zu identifizieren [12]. Primäres Ziel der SLR war es, alle verfügbaren Publikationen aus klinischen Studien zu Setmelanotide im Anwendungsgebiet zu erfassen. Sekundäres Ziel der SLR war es, eine vollständige Darstellung von allen weiteren Publikationen mit Angaben zu sonstigen Interventionen im Anwendungsgebiet zu erhalten, um eine wissenschaftlich valide Abschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dauerhaftigkeit des Effektes von BSC zu erhalten. Die Durchführung der SLR erfolgte unter Berücksichtigung der für die Nutzenbewertung vorgegebenen Kriterien und lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 dargestellt, die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche berücksichtigte die folgenden Datenbanken:

- *MEDLINE und Embase* (<https://www.embase.com>)
- *MEDLINE-In Process* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- *The Cochrane Library* (<https://onlinelibrary.wiley.com>) unter Berücksichtigung von:
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews*
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*
 - *Cochrane Central Register of Controlled Trials*
 - *Health Technology Assessment Database*

Weitere berücksichtigte Datenbanken sind:

- *DARE*
- *PsycINFO*
- *EconLit*
- *DARE/NHS EED*

Berücksichtigte Konferenz-Abstracts für den Zeitraum ab 2018 sind:

- *European Congress of Endocrinology*
- *European Conference on Rare Disease and Orphan Products*
- *Endocrine Society Annual Meeting*
- *European Congress on Obesity*
- *American Association of Clinical Endocrinologists Annual Congress*

Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von qualifizierenden Publikationen und um einen vollständigen Status von Studien im Anwendungsgebiet zu erhalten, wurde eine weitgefaste Suchstrategie umgesetzt. Eine ggf. erforderliche Unterscheidung der identifizierten Studien entsprechend den Vorgaben aus Modul 4 (RCTs, vergleichende nicht-randomisierte Studien, Metaanalysen, indirekte Vergleiche sowie weitere Untersuchungen) erfolgte auf Ebene der im Volltext gesichteten Studien. Mit Ausnahme der Konferenz-Abstracts wurden keine zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Die Ergebnisse der SLR sind in einem

Ergebnisbericht verfügbar [12] und in Abschnitt 4.2.3.5 für alle Studientypen zusammenfassend dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass abgeschlossene Studien sowie laufende Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zur Studienmethodik und Studienergebnissen in die Bewertung einfließen. Die Suche nach klinischen Studien wurde zum 1. April 2022 durchgeführt, lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht mehr als 3 Monate zurück und berücksichtigte unabhängig vom Studientyp alle dokumentierten Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotide im Anwendungsgebiet. Hierbei wurden sowohl beendete als auch laufende und abgebrochene klinische Studien erfasst.

Die Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben für Setmelanotide in folgenden Studienregistern:

- *ClinicalTrials.gov*
- *European Union (EU) Clinical Trials Register (EudraCT)*
- *Klinische Prüfungen PharmNetBund*
- *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)*

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche von Vollpublikationen vorgenommen. Die Berücksichtigung von Abstracts war auf den Zeitraum ab 2018 begrenzt. Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern für Setmelanotide sind in Abschnitt 4.2.3.5 zusammenfassend dargestellt und in einem Ergebnisbericht verfügbar [12].

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 1. April 2022. Es wurden keine Angaben zu klinischen Studien mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet gefunden. Ebenso wurden keine Angaben zu sonstigen interventionellen oder nicht-interventionellen Studien im Anwendungsgebiet gefunden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Durchführung von SLRs und Suchen in Studienregistern. Zunächst wurden aus den identifizierten Treffern Duplikate ausgeschlossen. Die verbliebenen Treffer wurden anhand

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

elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der in Abschnitt 4.2.2 präspezifizierten Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig untersucht. Auf Basis von verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sind in einem Ergebnisberichten für Setmelanotide und BSC dargestellt.

Aufgrund der in Abschnitt 4.2.3.5 (Selektion relevanter Studien) vorgenommenen umfassenden Darstellung und Diskussion von allen identifizierten Studien (unabhängig vom Studientyp) im Anwendungsgebiet wurde auf eine Durchführung der SLR für einzelne Studientypen verzichtet. Die gewählte Vorgehensweise ist für den Studienstatus im Anwendungsgebiet angemessen.

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Insgesamt wurden 486 Treffer in den berücksichtigten elektronischen Datenbanken identifiziert (Abbildung 2). Nach dem Ausschluss von 120 Duplikaten wurden 366 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet von denen 298 ausgeschlossen wurden. Von den verbliebenen 68 Publikationen wurden 47 Publikationen in einer Volltextsichtung ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 21 Publikationen aus Studien, die in der weiteren Bewertung der Literatur berücksichtigt wurden (Tabelle 4-6) Die Gründe für den Ausschluss von 47 Studien in der Volltextbewertung sind in Abbildung 2 benannt.

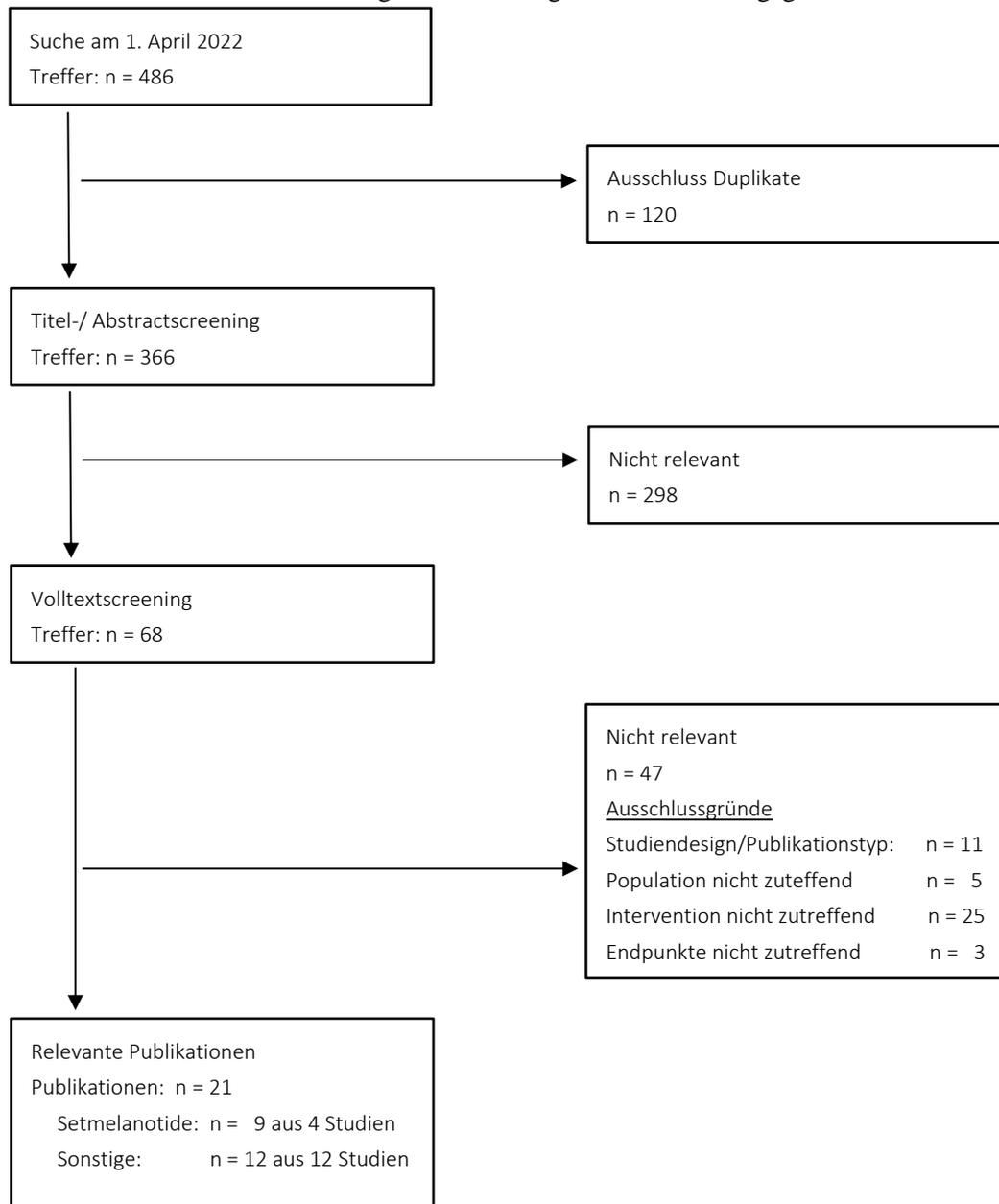
Von den 21 identifizierten und in der Nutzenbewertung berücksichtigten Publikationen entfielen 9 Publikationen auf 4 klinische Studien mit Setmelanotide [47-55], eine Fallstudie mit einem Patient aus einer Setmelanotide Zulassungsstudie [58] und 11 Publikationen auf sonstige Publikationen im Anwendungsgebiet ohne Gabe von Setmelanotide [68-78]. Von den Publikationen mit Setmelanotide waren 6 Vollpublikationen [47-52] und 3 Abstracts [53-55]. Im Anwendungsgebiet konnten keine randomisierten, kontrollierte Studien (RCTs) identifiziert, ebenso keine vergleichenden nicht-randomisierte Studien, Metaanalysen, indirekte Vergleiche oder sonstige Vergleiche. Studien mit Setmelanotide als untersuchte Studienmedikation waren die einzigen interventionellen Studien im Anwendungsgebiet. Im Interesse einer transparenten Darstellung der vollständigen Evidenz im Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-7 die identifizierten 11 Studien ohne Setmelanotide tabellarisch zusammengefasst.

Die 10 identifizierten Publikationen mit Setmelanotide berücksichtigen Daten aus den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015, der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 und der Studie RM-493-011, einer Prüfarzt initiierten klinischen Studie, die mit Unterstützung von Rhythm durchgeführt wurde (Tabelle 4-6). Für jede der identifizierten Studien werden Studienreports vorgelegt [21,30,38,60].

Von den 11 Publikationen ohne Setmelanotide als Studienmedikation waren 2 Publikationen [68,69] einarmige Beobachtungsstudien mit bariatrischen Operationen als berichteter

Intervention. Die weiteren 9 Publikationen [70-78] waren Fallstudien und Fallserien ohne aussagefähige Angaben zu angewandten Interventionen, Dosierung, Begleitbehandlung sowie dem Ausmaß und der Dauer der Behandlung und des Behandlungserfolges.

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet



*One publication included in the SLR (Gregoric 2021) is a case study reporting longitudinal follow-up of two patients, one of whom was enrolled in a Phase 3 setmelanotide trial at age 22. The results of the setmelanotide trial are reported in another publication included in the SLR (Clement 2020) therefore, to avoid double-counting patient outcomes, only outcome data relevant to the other interventions received by the patient will be summarised in the SLR report.

Quelle: Evidera/PPD [12], verändert

Tabelle 4-6: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

#	Referenz	Studie
Setmelanotide – Interventionelle Studie - Vollpublikation		
1	Kuhnen, P., Clement, K., Wiegand, S. et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. New England Journal of Medicine 2016; 375(3), 240-246 [47]	RM-493-011 (NCT02507492)
2	Clement, K., Biebermann, H., Farooqi, I. S. et al. (2018). MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency Nature Medicine 2018; 24(5), 551-555 [48]	RM-493-011 (NCT02507492)
3	Clement, K., van den Akker, E., Argente, J. et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials The Lancet Diabetes & Endocrinology 2020; 8(12), 960-970 [49]	RM-493-012 (NCT02896192) RM-493-015 (NCT03287960)
4	Kanti, V., Puder, L., Jahnke, I. et al. A Melanocortin-4 Receptor Agonist Induces Skin and Hair Pigmentation in Patients with Monogenic Mutations in the Leptin-Melanocortin Pathway Skin Pharmacology & Physiology 2021; 34(6), 307-316 [50]	RM-493-011 (NCT02507492)
5	Kühnen, P., Wabitsch, M., von Schnurbein, J. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. Orphanet Journal Of Rare Diseases. 2022. 17:38-48 [51]	RM-493-012 (NCT02896192) RM-493-015 (NCT03287960)
6	Wabitsch, M., Fehnel, S., Mallya, U. G., Sluga-O'Callaghan, M., Richardson, D., Price, M., Kuhnen, P.. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. Advances in Therapy. 2022. 39, 1772-1783 [52]	RM-493-022 (NCT03651765)
Setmelanotide – Interventionelle Studie - Abstract		
7	Clement, K., Argente, J., Bahm, A. et al. (2020). Long-term weight and hunger reduction with setmelanotide in individuals with POMC deficiency. Obesity 2020; 28 (SUPPL 2) 120 [53]	RM-493-022 (NCT03651765)
8	Kuehnen, P., Van Den Akker, E., Argente, J. (2020). Suicidality and depression in individuals with genetic obesity treated with setmelanotide Obesity, 28(SUPPL 2) 161 [54]	RM-493-012 (NCT02896192) RM-493-015 (NCT03287960)
9	Farooqi, S., Miller, J., Ohayon, O., Yuan, G., Scimia, C., Stewart, M., Yanovski, J.. Efficacy and safety of setmelanotide in individuals with obesity due to POMC or LEPR Deficiency: Phase 3 results from pivotal and supplemental cohorts. Hormone Research in Paediatrics. 2021. 94 (SUPPL 1): 81-82 [55]	RM-493-012 (NCT02896192) RM-493-015 (NCT03287960)
Setmelanotide – Fallstudie		
10	Gregoric, N., Groselj, U., Bratina, N. et al. Two Cases With an Early Presented Proopiomelanocortin Deficiency-A Long-Term Follow-Up and Systematic Literature Review Frontiers in Endocrinology; 2021, 12, 689387 [58]	n.a.
Sonstige Interventionen – Beobachtungsstudien		
11	Cooiman, M. I., Kleinendorst, L., Aarts, E. O. et al. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity Surgery 2020; 30(2), 470-477 [68]	n.a.
12	Poitou, C., Puder, L., Dubern, B. et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes Surgery for Obesity & Related Diseases 2021; 17(8), 1449-1456 [69]	n.a.
Sonstige Interventionen – Fallserien und Fallstudien		
13	Brandt, S., von Schnurbein, J., Lennerz, B. et al. Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS-A case series Pediatric. Obesity; 2020, 15(1), e12577 [70]	n.a.

#	Referenz	Studie
14	Hannema, S. E., Wit, J. M., Houdijk, M. E. et al. Novel Leptin Receptor Mutations Identified in Two Girls with Severe Obesity Are Associated with Increased Bone Mineral Density Hormone research in paediatrics; 2016, 85(6), 412-20 [71]	n.a.
15	Hilado, M. A., Randhawa, R. S. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the body mass index Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2018; 31(7), 815-819 [72]	n.a.
16	Krude, H., Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M. Z., Theunissen, P., Mullis, P. E., Gruters, A. (2003). Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10 Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(10), 4633-40 [73]	n.a.
17	Kucukali, G. K., Erdeve, S. S., Cetinkaya, S., Keskin, M., Bulus, A. D., Aycan, Z. (2021). A case of prohormone convertase deficiency diagnosed with type 2 diabetes Turk Pediatri Arsivi, 56 (1), 81-84 [74]	n.a.
18	Le Beyec, J., Cugnet-Anceau, C., Pepin, D., Alili, R., Cotillard, A., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Laville, M., Clement, K. (2013). Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(2), E397-402 [75]	n.a.
19	Santoro, N., Perrone, L., Cirillo, G., Raimondo, P., Amato, A., Coppola, F., Santarpia, M., D'Aniello, A., Miraglia Del Giudice, E. (2006). Weight loss in obese children carrying the proopiomelanocortin R236G variant Journal of Endocrinological Investigation, 29(3), 226-230 [76]	n.a.
20	Zorn, S., v. Schnurbein, J., Kohlsdorf, K., Denzer, C., Wabitsch, M. (2020). Morbid obesity due to leptin receptor deficiency: Diagnostic and therapeutic odyssey of a girl with compound heterozygous leptin receptor deficiency. [German] Monatsschrift für Kinderheilkunde [77].	n.a.
21	Zorn, S., von Schnurbein, J., Kohlsdorf, K., Denzer, C., Wabitsch, M. (2020). Diagnostic and therapeutic odyssey of two patients with compound heterozygous leptin receptor deficiency Molecular & Cellular Pediatrics, 7(1), 15 [78]	n.a.
Quelle: Evidera/PPD [12], verändert		

Tabelle 4-7: Ergebnisse aus der bibliographischen Literaturrecherche - Charakterisierung von Studien mit sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet

Publikation	Studiendesign	Patienten	Charakterisierung	Studien- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung
Sonstige Interventionen - Beobachtungsstudien						
Cooiman 2019 [68]	Beobachtungsstudie, prospektiv	Gesamt: N = 1.014 POMC: n = 12 PCKS1: n = 5	Patienten ≥ 18 J mit heterozygoter Mutation, schwerer Adipositas (BMI > 50 kg/m ²) und Eignung für eine bariatrische OP.	2 Jahre follow up	Bariatrische OP	Studienziel: Bestimmung des Anteils Patienten mit genetischer (heterozygoter) Adipositas bei Patienten, die eine bariatrische Operation erhalten hatten. 30 (3%) von 1.014 Patienten mit bariatrischen OPs wurden mit genetischer Adipositas diagnostiziert, davon 12 mit POMC und 5 mit PCKS1 (davon kein Patient im Anwendungsgebiet)
Poitou 2021 [69]	Beobachtungsstudie, retrospektiv	Gesamt: N = 8 LEPR: n = 5 POMC: n = 2 MC4R: n = 1	Heranwachsende und Erwachsene mit monogenen Formen von Adipositas und einer bariatrischer OP im Alter von 16 bis 23,8 Jahren.	Beobachtungszeitraum nach OP: 3 – 19 Jahre	Bariatrische OP	Initiale max. Gewichtsreduktion von 21,5 kg (median; IQR: -36,3 kg bis -2,9 kg), gefolgt von einer medianen Gewichtszunahme von 24,1 kg (IQR: 10,0 kg bis 42,0 kg). Auch nach der OP waren die Patienten weiterhin schwer adipös. Das Nutzen/Risikoverhältnis sollte vorsichtig abgewogen werden um unnötige OPs zu vermeiden.
Sonstige Interventionen - Fallstudien und Fallserien						
Brandt 2020 [70]	Fallserie	Gesamt: N = 5 LEPR: n = 3 MC4R: n = 2	Pädiatrische Patienten mit extremer Adipositas und LEPR- oder MC4R Mutation	12 Monate	Methylphenidat (MPH) Verhaltenstraining Diät	Untersuchung der Wirkung von MPH (off label) auf Endpunkte CEBQ, Appetit und BMI. Reduktion des BMI nach 12 Monaten vs. Baseline um -0,7 ± 0,9 kg/m ² sowie Reduktion von Appetit und CEBQ. Die Reduktion des BMI ist klinisch relevant, insbesondere, da der natürliche Verlauf zu einem weiteren Anstieg des BMI in Verbindung mit Begleiterkrankungen führen würde. Vorbehandlungen mit Diät und Verhaltenstraining zeigten keinen Therapieerfolg
Hannema 2015 [71]	Fallbericht	Gesamt: N = 2 LEPR: n = 2	2 weibliche Patienten im Alter von 9 und 14 Jahren		Restriktive Diät	Patienten mit Nachweis von 2 neuen LEPR Mutationen

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

Publikation	Studiendesign	Patienten	Charakterisierung	Studien- und Behandlungsdauer	Verbreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung
					Körperliche Bewegung	Patient 1 (9 Jahre): kein Therapieerfolg mit restriktiver Diät und körperlicher Bewegung mit Gewicht (SDS) von 75,7 kg (+3,4) und BMI (SDS) von 33,1 (+4,6). Patient 2 (14 Jahre): kein Therapieerfolg mit verschiedenen Diäten und Bewegungsmaßnahmen mit Gewicht (SDS) von 38 kg (+3,8).
Hilado 2018 [72]	Fallbericht	Gesamt: N = 1 POMC: n = 1	1 männlicher Patient im Alter von 7 Jahren.	5 Jahre (Alter 2 bis 7 Jahre)	Ernährungskompetenz, Restriktive Diät, Bewegungsprogramme	Körpergewicht ab einem Alter von 2 Jahren oberhalb der 99,9% Perzentile. Verbesserte Ernährungskompetenz und restriktive Diät ab einem Alter von 2 Jahren und Bewegungsprogramme ab einem Alter von 3 Jahren führten zu keinem Behandlungserfolg
Krude 2003 [73]	Fallserie	Gesamt: N = 3 POMC: n = 3	Pädiatrische Patienten, ein weiblich, zwei männlich, mit extremer Adipositas	Behandlungsdauer 3 bis 12 Monate	ACT4-10 Thyroxin Hydrocortison	Alle Patienten entwickelten extreme Adipositas bereits im ersten Lebensjahr trotz niedrig dosierter Hydrocortison Therapie. ACT4-10 Therapie führte weder zu einer Veränderung des Körpergewichtes noch der Stoffwechselrate. Thyroxin ebenfalls ohne Effekt auf das Körpergewicht.
Kucakali 2021 [74]	Fallbericht	Gesamt: N = 1 PCKS1: n = 1	Patientin im Alter von 14 Jahren mit schwerer Adipositas und Typ II Diabetes		Diarrhoe bedingte Krankenhausaufenthalte Ernährungsumstellung	Kleinkinder mit rekurrenter Diarrhoe, gefolgt von starker Gewichtszunahme sollten auf das Vorliegen von PCSK1 diagnostiziert werden. Starke Gewichtszunahme beginnend im Alter von 2 Jahren mit Körpergewicht und BMI von 99,85 kg (+4,73 sds) 45,46 kg/m ² (+4,49 sds) im Alter von 14 Jahren
Le Beyec 2013 [75]	Fallbericht	Gesamt: N = 1 LEPR: n = 1	Patientin im Alter von 3 bis 26 und schwerer Adipositas	Lebensjahre 3-26 Jahre	Extreme kontrollierte Diät Bewegungsprogramme Bariatrische OP	Extreme kontrollierte Diät und Bewegungsförderung beginnend in der Kindheit ohne Wirkung auf Gewichtszunahme. Erste bariatrische OP im Alter von 16 J wurde zunächst gut vertragen und zu Gewichtsverlust von -

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

Publikation	Studiendesign	Patienten	Charakterisierung	Studien- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung
						46 kg (-28%), musste nach einem Jahr wegen Komplikationen aufgehoben werden. Zweite bariatrische OP im Alter von 18 Jahren führte zu einer Gewichtsreduktion von -40 kg (-20%) die auch 8 Jahre nach OP noch erhalten war.
Santoro 2006 [76]	Fallserie	Gesamt: N = 3 POMC: n = 3	Drei Patientinnen im Alter von 12, 13 und 17	12 Monate	Ernährungsmanagement	Beginn Erkrankung im Alter von 4,0, 3,5 und 3,5 Jahren. BMI-z score 2,7, 3,4 und 4,2. Strenges Ernährungsmanagement (hypokalorische Diät) von einem Jahr Dauer führte zu einer Normalisierung des z-Scores in allen drei Patienten (BMI: ca. 2,0, 1,0 und 1,0) Das Vorliegen von genetischen Veränderungen des MC4 Signalweges schließt einen therapeutischen Effekt von hypokalorischer Diät nicht aus.
Zorn 2020a [77]	Fallbericht	Gesamt: N = 2 LEPR: n = 2	Patientin im Alter von 20 Jahren mit schwerer Adipositas, Hyperphagie und adipositas-assoziierte Komorbiditäten		Intensive interdisziplinäre, verhaltenstherapeutische Therapieversuche Stationäre Rehe-Aufenthalte Bewegungsprogramme Bariatrische OPs	Extreme Hyperphagie und Körpergewicht von 18 kg (BMI 28,1 kg/m ² , BMI SDS 6,2) im ersten Lebensjahr. Intensive interdisziplinäre, verhaltenstherapeutische Therapieversuche mit mehrwöchigen stationären Rehe-Aufenthalten, Bewegungsprogramme und bariatrischen OP's ohne langfristigen Therapieerfolg. ohne langfristigen Behandlungserfolg.
Zorn 2020b [78]	Fallbericht		-	-	-	Duplikat von Zorn 2020a
Quelle: Evidera PPD [12], eigene Darstellung						

Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Für die Suche in Studienregistern wurden überwiegend die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die bibliografische Literaturrecherche berücksichtigt (Tabelle 4-8). Jedoch war die Suche in Studienregistern auf Setmelanotide begrenzt. Es wurden keine Studien ohne Setmelanotide als Studienmedikation berücksichtigt.

Tabelle 4-8: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet

	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A
Patientenpopulation	Kinder, Heranwachsende und Erwachsene (≥ 6 Jahren) mit Adipositas und/oder Hyperphagie in Verbindung mit bestätigtem LEPR, POMC oder PCSK1 Mangel	1	– Alle sonstigen Formen von Adipositas – Alter < 6 Jahre	1
Intervention	Setmelanotide/IMCIVREE/RM-493	2	Alle sonstigen Interventionen	2
Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie oder keine Therapie	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt: – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit – Ergebnisse zum Verlauf der Erkrankung	4	Keine relevanten klinischen Ergebnisse, inclusive Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Genetik oder Biomarker Studie, Prognostische Studie, Imaging Studien	4
Studientyp	– Vergleichende klinische Studien (RCT, nicht-randomisiert) – Einarmige interventionelle Studien – Indirekte Vergleiche, Metaanalysen – Fallberichte, Fallserien in Verbindung mit Studien mit mindestens einem Patienten in der genannten Patientengruppe	5	Nicht zutreffend	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	Nicht zutreffend	6
Studienstatus	Keine Einschränkung	7	Nicht zutreffend	7
<p>1 Studien mit gemischten Populationen werden berücksichtigt sofern $\geq 80\%$ der Patienten von Bedeutung für die Fragestellung sind oder als Subgruppe berichtet wurden. A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; LEPR: Leptin Rezeptor; NA: nicht anwendbar; PCSK1: Proprotein convertase subtilisin/Kexin Type 1; POMC: Proopiomelanocortin; RCT: Randomized controlled trial</p>				

In der Suche in Studienregistern wurden insgesamt 36 Einträge identifiziert von denen 22 als Duplikate von einer weiteren Berücksichtigung ausgeschlossen wurden (Abbildung 4-3). Von den verbliebenen 15 Einträgen wurden 6 von einer weiteren Berücksichtigung ausgeschlossen da diese Patientengruppen oder Interventionen untersuchten, die nicht dem Anwendungsgebiet entsprachen. Es verblieben insgesamt 9 Einträge zu klinischen Studien mit Setmelanotide zur weiteren Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

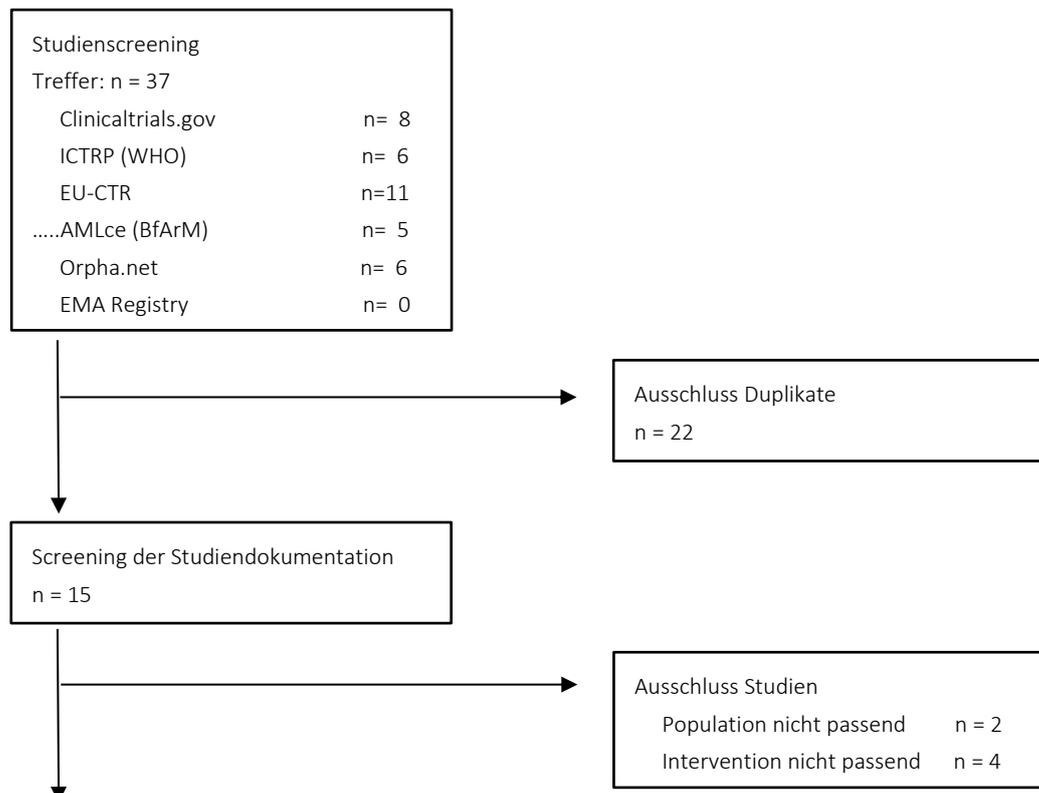
Die identifizierten 9 Studien mit Setmelanotide konnten ausschließlich der Kategorie “Weitere Untersuchungen“ zugeordnet werden. Alle identifizierten Studien (Tabelle 4-9 berücksichtigt

alle Studien mit Setmelanotide die in der Suche in Studienregistern identifiziert wurden [12], unabhängig davon ob dies Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet waren oder sonstige Studien in weiteren Anwendungsgebieten sind. Alle identifizierten Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens (Tabelle 4-36) enthalten. In der Nutzenbewertung berücksichtigt werden die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit Patienten aus der Indexstudie RM-493-022.

Tabelle 4-9) sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (Tabelle 4-36). Vier der identifizierten Studien wurden ebenfalls in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert. Von den identifizierten Studien sind die Studien RM-493-011, RM-493-012 und RM-493-022 bereits abgeschlossen, die Studien RM-493-014, RM-493-022, RM-493-034, RM-493-035, RM-493-037 sind nicht abgeschlossene klinische Studien. Die Studie EuCTR: 2014002392 (RM-493-Supplementation Therapy) und die Studie RM-493-011 sind identisch.

Alle in der Suche in Studienregistern identifizierten Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotide im Anwendungsgebiet wurden der Studienkategorie weitere Untersuchungen zugeordnet. Alle identifizierten Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (siehe Tabelle 4-8).

Abbildung 3: Flussdiagramm für Suche in Studienregistern - Suche nach klinischen Studien mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet



Relevante Studien	n = 9
davon Setmelanotide:	n = 9

Abbreviations: AMIce = Drug Information System; BfArM = Federal Institute for Drugs and Medical Devices; EMA = European Medicines Agency; EU-CTR = European Union Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; WHO = World Health Organization

Quelle: Evidera/PPD [12]

Tabelle 4-9 berücksichtigt alle Studien mit Setmelanotide die in der Suche in Studienregistern identifiziert wurden [12], unabhängig davon ob dies Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet waren oder sonstige Studien in weiteren Anwendungsgebieten sind. Alle identifizierten Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens (Tabelle 4-36) enthalten. In der Nutzenbewertung berücksichtigt werden die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit Patienten aus der Indexstudie RM-493-022.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien-registers und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/laufend)
Randomisiert kontrollierte klinische Studie (RCT)				
-	-	-	-	-
Nicht-randomisierte, vergleichende klinische Studie				
-	-	-	-	-
Metaanalysen, indirekte Vergleiche				
-	-	-	-	-
Weitere Untersuchungen				
RM-493-011	NCT02507492 [59]	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-012	NCT02896192 [19] EudraCT 2016-002320-83 [20]	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-014	NCT03013543 [79] EudraCT 2017-000387-14 [80]	ja	nein	laufend
RM-493-015	NCT03287960 [29] EudraCT 2017-002005-36 [30]	ja	Ja	abgeschlossen
RM-493-022	NCT03651765 [38] EudraCT 2017-005006-35 [39]	ja	Ja	laufend
RM-493-034	NCT04963231 [81] EudraCT 2011-002855-12 [82]	ja	nein	laufend
RM-493-035	NCT05093634 [83] EudraCT 002873-24 [84]	ja	nein	laufend
RM-493-037]	NCT05194124 [85] EudraCT 2021-004597-65 [86]	ja	nein	laufend
RM-493-Suppl. T.	EuCTR 2014-002392 [87]			
Die Studie RM-493-Supplementation Therapy (EuCTR: 2014002392) und Studie RM-493-011 sind identisch Quelle: Evidera PPD [12], eigene Darstellung				

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, post-hoc durchgeführte Analysen der Studiendaten, Vollpublikationen sowie an die Zulassungsbehörden übermittelte Unterlagen. Aufgrund der Einordnung von allen Studien als „Weitere Untersuchungen“ und des offenen, einarmigen Studiendesigns von allen berücksichtigten klinischen Studien mit Setmelanotide wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und somit auch auf Endpunktebene als „hoch“ bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotide auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. In der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-02 mit Patienten aus der Studie RM-493-012, berücksichtigt. Bei den Studien handelt es sich um interventionelle, offene, einarmige Studien mit Setmelanotide als verabreichte Studienmedikation.

Die Beschreibung der Studien in Anhang 4-E erfolgt für alle drei Studien anhand des TREND-Statements (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design). Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials werden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und unter Anhang 4-E entsprechend der Vorgaben in Modul 4 bewertet und dokumentiert.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

In der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide bei Patienten im Anwendungsgebiet wurden die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 berücksichtigt.

Patientencharakteristika

In den berücksichtigten Studien wurden die eingeschlossenen Patienten hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Parameter charakterisiert. In die Studien eingeschlossen waren Kinder und Heranwachsende ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren und Erwachsene. Es gab keine Einschränkungen bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts der Patienten. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt separat für die berücksichtigten Patientengruppen mit POMC/PCKS1-Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas. Weitergehende Details zu den Studien- und Patientencharakteristika sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 verfügbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bestimmung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Setmelanotide erfolgte gegenüber BSC als vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie und für die in Tabelle 4-9 berücksichtigt alle Studien mit Setmelanotide die in der Suche in Studienregistern identifiziert wurden [12], unabhängig davon ob dies Zulassungsstudien im

Anwendungsgebiet waren oder sonstige Studien in weiteren Anwendungsgebieten sind. Alle identifizierten Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens (Tabelle 4-36) enthalten. In der Nutzenbewertung berücksichtigt werden die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit Patienten aus der Indexstudie RM-493-022.

Tabelle 4-9 benannten Endpunktkategorien und patientenrelevante Endpunkte.

Tabelle 4-10: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie und Endpunkt	Studie		
	RM-493-012	RM-493-015	RM-493-022
Patientenpopulation	POMC/PCSK1	LEPR	POMC
Verlängerung des Überlebens, Mortalität			
Todesfälle	x	x	x
Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität			
Körpergewicht	x	x	x
BMI, BMI-z	x	x	
Hüftumfang	x	x	
Hunger	x	x	
Verbesserung der Lebensqualität			
IWQOL-Lite	x	x	x
PedsQL	x	x	
Verringerung von Nebenwirkungen			
UEs	x	x	x
SUEs	x	x	x
UEs nach SOC und Schweregrad	x	x	x
UEs mit Therapieabbruch	x	x	x
UEs von spez. Interesse	x	x	x
PHQ-9	x	x	x
C-SSRS	x	x	x

Verlängerung des Überlebens, Mortalität

Gemäß der VerfO des G-BA ist die Mortalität ein patientenrelevanter Endpunkt. In den berücksichtigten klinischen Studien wurde die Mortalität als ein unerwünschtes Ereignis erfasst.

Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität

In den berücksichtigten interventionellen Studien mit Setmelanotide wurde die Morbidität unter Anwendung von verschiedenen Endpunkten untersucht. Nachfolgend wird die Definition der

Endpunkte, ihre Operationalisierung und Validität der jeweils zugrundeliegenden Methodik diskutiert.

- Körpergewicht, Body-Mass Index (BMI) und BMI-z)

Der G-BA hat im Rahmen der Dossierberatung für Setmelanotide anthropometrische Parameter wie Gewicht und BMI als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingestuft [10]. Nach Auffassung des G-BA gilt dies insbesondere für Kinder wobei Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustieren, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen sind. Dieser Empfehlung wird in Modul 4 bei der Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt BMI und BMI-z gefolgt.

Die in der Ergebnisdarstellung berücksichtigte Endpunkte Körpergewicht und BMI entsprechen den Anforderungen der Zulassungsbehörden zur Entwicklung von neuen Therapien zur Behandlung von Adipositas [88,89]. Diese empfehlen als primären Studienendpunkt die Bestimmung der prozentualen Änderung des Körpergewichtes und die Bestimmung der Anzahl Patienten, die eine präspezifizierte prozentuale Änderung des Körpergewichtes im Studienzeitraum erreichen. In diesem Zusammenhang wird von den Zulassungsbehörden eine placebo-korrigierte Gewichtsreduktion von mindestens 5% über einem Zeitraum von 12 Monaten als primäres Wirksamkeitskriterium genannt. Für die Zulassungsstudien von Setmelanotide haben die Zulassungsbehörden eine mögliche spontane Gewichtsreduktion von 5% angenommen, die bei der Festlegung des primären Endpunktes in den Zulassungsstudien (Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion um mindestens 10% zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline für die FAS Population) berücksichtigt wurde. Die klinische Aussagekraft des Effektmaßes und die Patientenrelevanz des primären Endpunktes ist daher als robust einzustufen. Sie wird zusätzlich bestätigt durch das vollständige Fehlen von Berichten in der wissenschaftlichen Literatur zu anhaltenden Gewichtsreduktionen bei Gabe von unterstützenden Maßnahmen oder spontan auftretenden Gewichtsreduktionen bei Patienten im Anwendungsgebiet. Im Gegensatz zu Patienten mit Adipositas aufgrund falscher Ernährung und Bewegungsmangel, ist bei Patienten im Anwendungsgebiet aufgrund der genetischen Ursache und zentralnervösen Manifestation der Erkrankung keine spontane symptomatische Besserung zu erwarten

Ergänzend zum Körpergewicht berücksichtigen die Zulassungsbehörden den BMI als Maß der Krankheitsschwere und als möglichen sekundären Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien [88,89]. Hiermit übereinstimmend wird der BMI und seine Änderung in gültigen Empfehlungen als aussagefähige Maßzahl für die Krankheitsschwere und den Therapieerfolges bewertet [90-93] und in Internet-basierten Tools zum Gewichtsmanagement [94-97] als bevorzugter Endpunkt für alle Altersgruppen berücksichtigt. Ebenso unterstützt die Messung des BMI zur Bestimmung von Adipositas eine Einordnung der Ergebnisse aus klinischen Studien in den deutschen Versorgungskontext für Patienten in allen Altersgruppen [98-100].

Der BMI ist definiert als das Körpergewicht einer Person geteilt durch das Quadrat der Körpergröße (kg/m^2). Ein hoher BMI wird in der medizinischen Forschung und Patientenversorgung als aussagefähige Maßzahl für Übergewicht und Adipositas angesehen

und ein niedriger BMI für Untergewicht. Entsprechend den Empfehlungen der WHO für Erwachsene [92] entspricht ein BMI von $<18,5 \text{ kg/m}^2$ Untergewicht, von $18,5 - < 24,9 \text{ kg/m}^2$ Normalgewicht, von $25,0 - < 30 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht und von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas (Tabelle 4-10). Für Adipositas wird zusätzlich zwischen unterschiedlichen Schweregraden (Klasse I, II und III) unterschieden.

Auch für Kinder und Heranwachsende im Wachstumsprozess bis unter 18 Jahren erfolgt die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas auf Basis des ermittelten BMI. Jedoch sind aufgrund der fortlaufenden Veränderungen von Körperlänge und Körpergewicht während der Wachstums- und Reifungsphase Schwankungen des BMI bei der Einordnung von Krankheitsschwere und Therapieerfolg zu berücksichtigen. Anders als bei erwachsenen Patienten wird bei pädiatrischen Patienten der ermittelte BMI nicht unmittelbar bewertet, sondern gegenüber standardisierten alters- und geschlechtskorrigierten Referenzwerten diskutiert. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Berücksichtigung von Referenzperzentilen des BMI [90,91,101] und des BMI-z Scores [102-104]. Hierbei werden BMI Referenzperzentile überwiegend in der Behandlungspraxis berücksichtigt während der BMI-z in die medizinische Wissenschaft Eingang gefunden hat. Während die Bestimmung des BMI (kg/m^2) in beiden Zulassungsstudien in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Zulassungsbehörden ein präspezifizierter Endpunkt für alle Altersgruppen war, erfolgte die Bestimmung des BMI-z post-hoc für Kinder und Heranwachsende < 18 Jahre. Hierbei erfolgte die Berechnung des BMI-z in beiden Zulassungsstudien unter Berücksichtigung der “CDC growth charts“ [103] als etablierte und in der Wissenschaft anerkannte Referenzwerte. Die Ergebnisse zum BMI-z aus den Zulassungsstudien mit Setmelanotide sind als Vollpublikationen verfügbar [56,57] und wurden aufgrund ihrer klinischen Relevanz im vorgelegten Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren berücksichtigt.

Tabelle 4-11: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen

Klassifikation	Erwachsene	Kinder und Heranwachsende	
	BMI	BMI-z ¹	BMI Referenzperzentile ¹
Untergewicht	< 18,5 kg/m ²	< -1,881	< P 3
Normalgewicht	18,5 – 24,9 kg/m ²		
Übergewicht	25,0 – 29,9 kg/m ²	≥ +1,282 - < +1,881	≥ P 90 - < P 97
Fettleibigkeit	≥ 30,0	≥ +1,881	≥ P 97
Fettleibigkeit Klasse I	30,0 – 34,9 kg/m ²		
Fettleibigkeit Klasse II	35,0 – 39,9 kg/m ²		
Fettleibigkeit Klasse III	≥ 40,0 kg/m ²		
Extreme Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden			≥ P 99,5
Quelle: modifiziert nach DAG, DGKJ [91], WHO [92], RKI [90], Kromeyer-Hauschild [101],			

Methodisch ist der BMI-z (auch BMI standard deviation genannt) ein Maß zur Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden, das grundsätzlich mit BMI Perzentilen vergleichbar ist. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Co-Variablen nimmt der BMI-z Score eine Transformation von BMI Werte (kg/m²) einer standardisierten Referenz-Population (z.B. CDC growth charts) auf eine Normalverteilung vor. Hierbei erlaubt der z-Score eine Aussage, um wieviel Standardabweichungen ein patientenindividuell gemessener Wert vom Median einer Referenzpopulation gleichen Geschlechts und gleichen Alters abweicht. Für eine Einordnung des BMI für Jungen und Mädchen bis unter 18 Jahre werden die in Tabelle 4-11 genannten Umrechnungsfaktoren für BMI-Perzentilen und BMI-z Scores für Übergewicht und Adipositas berücksichtigt. Hierbei entspricht der BMI-z score von 0,00 der P50 Perzentile (median) einer normalverteilten Referenzpopulation während die Schwellenwerte für Übergewicht und Adipositas einem BMI-z score/BMI Perzentile von +1,282/P 90 und +1,881/P 97 entsprechen. In diesem Sinne sind BMI Perzentile und BMI z-Scores äquivalent da sie mittels einer einfachen mathematischen Transformation ineinander umgewandelt werden können.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die mit den Zulassungsbehörden vereinbarten und in den klinischen Studien (RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-022) umgesetzte Vorgehensweisen zur Messung des Körpergewichts und Bestimmung des BMI den Vorgaben und Empfehlungen von Zulassungsbehörden und medizinischen Fachgesellschaften entsprachen. Aufgrund des Fehlens von Empfehlungen für die Datenerhebung und Analyse von Ergebnissen zum Körpergewicht und BMI im Anwendungsgebiet wird die Annahme abgeleitet, dass die bestehenden Empfehlungen und Grenzwerte für Adipositas anzuwenden sind.

- Sonstige anthropometrische Endpunkte (Hüftumfang)

Der G-BA hat in Zusammenhang mit der Dossierberatung für Setmelanotide darauf verwiesen, dass Körperfett und Hüftumfang nicht per se patientenrelevant sind und als Surrogatparameter anzusehen sind [10].

Abweichend hiervon und in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden [88,89] ist der pU der Auffassung, dass der Endpunkt Hüftumfang als patientenrelevanter anthropometrischer Endpunkt anzusehen ist und eine valide ergänzende Aussage zur Verbesserung des Gesundheitszustandes erlaubt. Der Endpunkt Hüftumfang steht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit den patientenrelevanten Endpunkten Körpergewicht und BMI/BMI-z welche in Ihrer Gesamtheit den allgemeinen Gesundheitsstatus, die physische und psychische Gesundheit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten bestimmen. Auch ist der Endpunkt Hüftumfang ein sekundärer Endpunkt in Vorgaben der Zulassungsbehörden zur klinischen Entwicklung von Behandlung von Patienten mit Adipositas.

- Hunger

Setmelanotide (IMCIVREE[®]) ist zugelassen zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet [8]. Mit der erteilten Zulassung stufen die Zulassungsbehörden die Kontrolle des Hungers im Anwendungsgebiet als eine behandlungsbedürftige und patientenrelevante symptomatische Ausprägung der zugrundeliegenden genetischen Störung der neuronalen Steuerung des Energiehaushaltes ein. Diese Einordnung des verbundenen Krankheitsgeschehens wird unterstützt durch neurophysiologische Erkenntnisse, dass bariatrische Operationen bei Patienten im Anwendungsgebiet, die zu einer vorübergehenden Reduktion des Körpergewichts führen können, keine vergleichbare Reduktion des Hungergefühls bewirken.

Im Gegensatz zur Untersuchung von anthropometrischen Endpunkten wie z.B. Körpergewicht, BMI und Hüftumfang als objektive Messkriterien ist Hunger ein subjektiver Endpunkt, der in klinischen Studien schwer zu erfassen ist. Zu Beginn der klinischen Entwicklung von Setmelanotide standen keine erprobten und validierten Instrumente zur Untersuchung von Hunger als patientenrelevanten Endpunkt zur Verfügung. Um eine aussagefähige und wissenschaftlich valide Untersuchung des Hungers zu gewährleisten, hat Rhythm geeignete Messinstrumente zur Untersuchung von Hunger als patientenrelevanten Endpunkt entwickelt, diese validiert und in den Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie angewandt. Die entwickelten Messinstrumente sind patienten-berichtete Fragebögen (PROs), die einen pragmatischen Forschungsansatz verfolgen, um aussagefähige und valide Angaben zum Hungergefühl von Patienten ab einem Alter von 6 Jahren zu erheben. Die Entwicklung der Messinstrumente wurde in einem separaten Dossier dokumentiert [105], erfolgte unter Berücksichtigung der gültigen FDA-Leitlinie für eine patienten-berichtete Datenerhebung (PRO) in klinischen Studien [106] und in Absprache mit den Zulassungsbehörden in den USA.

Der entwickelte “Daily Hunger Questionnaire“ ist in unterschiedlichen Versionen für pädiatrische Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren und für Heranwachsende ab 12 Jahren und Erwachsene, verfügbar. Für die Patientensubgruppe von 6 Jahren bis unter 12 Jahren wurden die beiden folgenden Fragen in den klinischen Studien berücksichtigt:

Frage 1: How hungry do you feel right now ?

Frage 2: Did your child need help understanding the question today ?

Die Beantwortung von Frage 1 erfolgte mittels einer 5-stufige Skala mit den Werten hungriest possible =1, very hungry =2, somewhat hungry =3, a little hungry =4 und not hungry at all =5. Die Beantwortung der Frage wurde durch Emojis visuell unterstützt. Frage 2 richtete sich an die Eltern oder Betreuer der Patienten und erlaubte zwei Antwortmöglichkeiten: “ja“ und “nein.

Für die Patientensubgruppe Heranwachsende ab 12 Jahren und Erwachsene wurden die folgenden drei Fragen in den klinischen Studien berücksichtigt:

Frage 1: In the last 24 hours, on average, how hungry did you feel ?

Frage 2: In the last 24 hours, how hungry did you feel when you were the most hungry ?

Frage 3: In the morning, when you woke up for the day, how hungry did you feel ?

Für alle drei Fragen stand eine 10-stufige Skala zur Verfügung, welche von not hungry at all =0 bis hungriest possible = 10 reichte.

Der “Daily Hunger Questionnaire“ wurde für beide Altersgruppen im Rahmen der klinischen Studien täglich jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation und nüchtern, vor Einnahme einer Mahlzeit angewandt. Die Datenerhebung erfolgte mittels einem elektronischen Fragebogen (ePRO). Für jede Frage wurde ein wöchentlicher Mittelwert gebildet, separat dargestellt und analysiert. Es wurde kein composite Endpunkt gebildet oder Gesamtpunktwert gebildet.

Für den “Daily Hunger Questionnaire“ sind Validierungen verfügbar: “Content Validation“, “Test-Retest Reliability“ und “Validity“. Die Aussagefähigkeit des Fragebogens wurde auf Basis von Daten von 19 Patienten aus den klinischen Studien RM-493-012 und RM-493-015 mittels standardisierter psychometrischer Methodik bestimmt. Ebenso erfolgte eine sprachliche Validierung des Fragebogeninstrumentes inklusive ggf. erforderlichen kulturellen Adaptationen. Für die Auswertung der Ergebnisse und Darstellung in den jeweiligen Studienberichten wurde ein Endpunkt-Modell erstellt wobei die statistische Aussagekraft der Nachweise zum Endpunkt Hunger aufgrund der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung und der geringen Anzahl Patienten in den Zulassungsstudien erschwert wurde.

- Verbesserung der Lebensqualität

Für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die beiden patientenberichteten Fragebögen IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life Lite) und der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) berücksichtigt.

IWQOL-Lite-CT

Der IWQOL ist ein Fragebogen zur Untersuchung der Auswirkung von Adipositas auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [107-109]. Der Fragebogen ist validiert, wurde in klinischen Studien untersucht und ist in unterschiedlichen Sprachen verfügbar. Insgesamt berücksichtigt der Fragebogen 31 Fragen, die in fünf Domänen organisiert sind: Physische Aktivität (11 Fragen), Selbstwahrnehmung (n=7), Sexualität (n=4), Öffentliches Befinden (n=5) und Arbeit (n=4), aus denen ein Gesamt-Score berechnet wird. Die Scores reichen jeweils von 0 bis 100 wobei 100 der bestmöglichen Lebensqualität entspricht. Für die Bestimmung des Gesamt-Score ist ein erprobter Algorithmus verfügbar, auch wurde in Studien gezeigt, dass der Fragebogen auch auf geringe Änderungen des Körpergewichtes sensitiv reagiert.

PedsQL

Der patienten-berichtete Fragenbogen PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von pädiatrischen Patienten < 18 Jahre [110-111]. Für den Fragebogen sind adaptierte Versionen für die Altersgruppen 8-12 Jahren (PedsQL Child) und 13-17 Jahren (PedsQL Teen) verfügbar sowie korrespondierende Fragebogen zur Befragung der betroffenen Eltern (PedsQL Child Parent und PedsQL Teen Parent). Der Fragebogen berücksichtigt eine fünfstufige Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) und Algorithmus zur Berechnung eines Gesamtpunktwertes getrennt für jede Fragebogenversion. In den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 kamen alle vier Fragebögen in den jeweiligen Altersgruppen zur Anwendung. Die Fragebögen bestehen einheitlich aus 4 Subskalen (Emotional function, physical function, school function und social function,) mit 23 Fragen und errechnen einen Gesamtpunktwert.

Verringerung von Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand von Patienten und werden daher als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Dies gilt besonders für die Bewertung und Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von vulnerablen pädiatrischen Patienten für die gemäß der EU Kinderverordnung Nr. 1901/2006 besondere Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien bestehen [65]. In den Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie wurden die erforderlichen unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum Good Clinical Practice (GCP)-konform dokumentiert. Die Definition unerwünschter Ereignisse (als unerwartet auftretende medizinische Ereignisse bei dem Patienten einer klinischen Studie unabhängig von Studienmedikationsgabe und kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation), ihre Darstellung gemäß Krankheitskonzepten und Organsystemen (SOC und PT nach MedDRA) sowie nach Schweregrad (CTCAE) und eine getrennte Darstellung der unerwünschten Ereignisse entsprechend den Kriterien therapie-assoziiert sind / zum

Studienabbruch führen / schwerwiegend sind / nach Schweregrad) entsprechen dem etablierten Standard in klinischen Prüfungen.

Weiterhin wurden in beiden Zulassungsstudien der Patient Health Questionnaire (PHQ-9) und der Columbia Suicide Risk Severity Scale (C-SSRS) als zusätzliche Instrumente zur Untersuchung von Depression und Suizidalität berücksichtigt.

Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

Der patienten-berichtete Fragenbogen PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) untersucht das Vorliegen und das Ausmaß von Depression oder depressiven Stimmung bei Patienten ≥ 12 Jahren [112-113]. Der PHQ-9 ist ein etabliertes Fragebogeninstrument das in klinischen Studien und der Regelversorgung angewandt wird. Der Fragebogen ist validiert, die Sensitivität des Fragebogens beträgt 60-80% und die Spezifität beträgt 90-95%. In den Zulassungsstudien mit Setmelanotide wurde der Fragebogen in der jeweiligen Landessprache angewandt.

Die Datenerhebung berücksichtigt 9 Fragen die mittels einer vierstufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (beinahe jeden Tag) beantwortet werden und der Berechnung eines Gesamtpunktwertes. Für den ermittelten Gesamtpunktwert gilt ein Ergebnis von 1-4 Punkte als minimal depressiv, 5-9 als mild depressiv, 10-14 als moderat depressiv, 15-19 als moderat schwer depressiv und 20-27 als schwer depressiv. Ein Unterschied von 5 Punkten ist als klinisch relevanter minimaler Unterschied definiert.

Columbia Suicide Risk Severity Scale (C-SSRS)

Der patienten-berichtete Fragenbogen C-SSRS (Columbia Suicide Risk Severity Scale) ist ein etabliertes Fragebogeninstrument und erlaubt eine standardisierte Untersuchung von Suizidgedanken und Suizidverhalten in klinischen Studien und der Regelversorgung [114-116]. Der Fragebogen wurde entwickelt mit dem Ziel Suizidgedanken und Suizidverhalten zu quantifizieren, ist von den Zulassungsbehörden in Zusammenhang mit der Entwicklung von zentral-nervös wirksamen Medikamenten empfohlen und war eine Vorgabe der FDA für die klinische Entwicklung von Setmelanotide. Der C-SSRS ist validiert und wurde in den klinischen Studien mit Setmelanotide in der jeweiligen Landessprache angewandt.

Der Fragebogen besteht aus zwei Fragengruppen, suicidal ideation und suicidal behavior mit jeweils 5 Fragen und jeweils zwei Antwortmöglichkeiten (ja/nein) sowie ergänzenden Fragen zur Häufigkeit der erfragten Ereignisse. Für den ermittelten Gesamtpunktwert gilt ein Ergebnis von 6-10 Punkten als moderat, 11-15 als mittel-schwer, 16-20 and schwer und 21 bis 25 sehr schwer. Der Fragebogen ist validiert und wurde in den klinischen Studien mit Setmelanotide in der jeweiligen Landessprache angewandt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide wurden drei klinische Studien berücksichtigt, wobei in die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 unterschiedliche Patientengruppen eingeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich der genetischen Ursache der Erkrankung, so dass aufgrund der bestehenden Heterogenität eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchgeführt werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Weiterhin waren keine Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse geplant, noch wurden sie durchgeführt. Auch wurden keine interventionellen klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von anderen Behandlungsoptionen (inkl. BSC) im Anwendungsgebiet identifiziert. Die in den Studienberichten vorgelegten Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotide entsprechen der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Für die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Aufgrund der geringen Patientenzahl im Anwendungsgebiet wurden keine Analysen für die Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere sowie Zentrums- und Ländereffekte durchgeführt. Jedoch erfolgten getrennte Analysen der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotide für Patienten mit POMC/PCKS1-Mangel Adipositas (RM-493-012 und RM-493-022) und LEPR-Mangel Adipositas (RM-493-015).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in

Tabelle 4-12: hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet vor. Die Information hat den Stand vom April 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in

Tabelle 4-12: *genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung des Studientypus und der untersuchten Intervention sind zusammenfassend in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt und diskutiert. Die Recherchen wurden am 01. April 2022 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14: hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

Die Ergebnisse der Suche zu Setmelanotide in Studienregistern sind zusammenfassend in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt und diskutiert. Die Recherchen wurden am 01. April 2022 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

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

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

Tabelle 4-12:) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15: hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA wurden keine Angaben zu interventionellen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert. Die Recherchen wurden am 01. April 2022 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-25: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-26: die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt Fehler!** Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.6 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

Die Ergebnisse der Suche zu Setmelanotide in Studienregistern sind zusammenfassend in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt und diskutiert. Die Recherchen wurden am 01. April 2022 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus nicht randomisierte vergleichende Studie

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

**Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmens – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RM-493-011 [59]	nein ¹	nein ¹	abgeschlossen ²	11.12.2014 – 21.06.2021 ⁴	Setmelanotide
RM-493-012 [19, 20]	ja ³	ja	abgeschlossen	14.02.2017- 21.06.2021 ⁴	Setmelanotide
RM-493-014 [79, 80]	nein	ja	laufend	07.08.2017 – 03.02.2020 ⁴	Setmelanotide
RM-493-015 [29, 30]	ja ³	ja	abgeschlossen ²	08.01.2018- 21.06.2021 ⁴	Setmelanotide
RM-493-022 [38, 39]	nein ³	ja	laufend	15.07.2018 – 10.03.2020 ⁴	Setmelanotide
RM-493-034 [81, 82]	nein	ja	laufend	Okt 2021 -	Setmelanotide
RM-493-035 [83, 84]	nein	ja	laufend	Dez. 2021 -	Setmelanotide
RM-493-037 [85, 86]	nein	ja	laufend	Dez. 2021 -	Setmelanotide

¹ Prüfärzt initiierte Studie (Charite, Berlin); ² nicht in Nutzenbewertung berücksichtigt; ³ in Nutzenbewertung berücksichtigt; ⁴ Datum verfügbarer Studienbericht
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-36 bilden den Studienstatus vom 1. April 2022 ab. Alle Studien des pharmazeutischen Unternehmens wurden in der Suche in Studienregistern identifiziert (Tabelle 4-9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RM-493-011 [59]	Keine Zulassungsstudie.
RM-493-014 [79, 80]	Keine Zulassungsstudie.
RM-493-034 [81, 82]	Keine Zulassungsstudie; laufend, keine Daten verfügbar
RM-493-035 [83, 84]	Keine Zulassungsstudie; laufend, keine Daten verfügbar
RM-493-037 [85, 86]	Keine Zulassungsstudie; laufend, keine Daten verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.] Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zu klinischen Studien im Anwendungsgebiet wurden in einen separaten Report zusammengefasst [12] und sind in Abschnitt 4.2.3.5 für alle Studientypen dargestellt und diskutiert. In der am 1. April 2022 durchgeführten Recherche wurden für den Wirkstoff Setmelanotide ausschließlich interventionelle klinische Studien des pharmazeutischen Herstellers identifiziert. Diese Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (Tabelle 4-36) und werden in der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide im Anwendungsgebiet berücksichtigt, sofern es sich um Zulassungsstudien handelt. Für die Nutzenbewertung relevante klinische Studien sind die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 (Tabelle 4-30). In der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden die in Tabelle 4-37 genannten klinischen Studien mit Setmelanotide.

Relevante Publikationen von klinischen Studien mit Setmelanotide aus der Literaturrecherche sind die in Tabelle 4-38 genannten Publikationen. Alle genannten Publikationen berücksichtigen Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas oder LEPR-Mangel Adipositas aus den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022

Tabelle 4-38: Relevante Publikationen mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Publikation
Clement 2018 [48]	Clement, K., Biebermann, H., Farooqi, I. S. et al. (2018). MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency Nature Medicine 2018; 24(5), 551-555
Clement 2020 [49]	Clement K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(12):960-970.
Kanti 2021 [50]	Kanti, V., Puder, L., Jahnke, I. et al. A Melanocortin-4 Receptor Agonist Induces Skin and Hair Pigmentation in Patients with Monogenic Mutations in the Leptin-Melanocortin Pathway Skin Pharmacology & Physiology 2021; 34(6), 307-316
Clement 2020 [45]	Clement, K., Argente, J., Bahm, A. et al. (2020). Long-term weight and hunger reduction with setmelanotide in individuals with POMC deficiency. Obesity 2020; 28(SUPPL 2)(#issue#), 120
Kuehnen 2016 [47]	Kuhnen, P., Clement, K., Wiegand, S. et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. New England Journal of Medicine 2016; 375(3), 240-246
Kuehnen 2020 [54]	Kuehnen, P., Van Den Akker, E., Argente, J. et al. Suicidality and depression in individuals with genetic obesity treated with setmelanotide Obesity 2020; 28(SUPPL 2)(#issue#), 161
Gregoric 2021 [56]	Two Cases With an Early Presented Proopiomelanocortin Deficiency-A Long-Term Follow-Up and Systematic Literature Review
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; Evidera PPD [12]	

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RM-493-012	NCT02896192 [19] EudraCT 2016-002320-83 [20]	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-015	NCT03287960 [29] EudraCT 2017-002005-36 [30]	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-022	NCT03651765 [38] EudraCT 2017-005006-35 [39]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; Evidera PPD [12]

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14: hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern zu klinischen Studien im betrachteten Anwendungsgebiet sind umfassend in Abschnitt 4.2.3.5 und in einem separaten Ergebnisbericht [12] für alle Studientypen dargestellt. In der am 1. April 2022 durchgeführten Suche wurden ausschließlich klinische Studien des pharmazeutischen Herstellers mit dem Wirkstoff Setmelanotide identifiziert. Diese Studien sind vollständig in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten. Die als relevant eingestufte und in der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide berücksichtigten Studien sind die Zulassungsstudien RM-493-012 RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022.

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

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

Tabelle 4-12:) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15: hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA konnten zum Stichtag 1. April 2022 keine Angaben zu relevanten Studien mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotide im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Ebenso konnten keine Angaben zu klinischen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Offene, einarmige klinische Studien						
RM-493-012	ja	ja	nein	ja [21]	ja [19,20]	ja [49,50,54,55]
RM-493-015	ja	ja	nein	ja [31]	ja [29,30]	ja [49,51,54,55]
RM-493-022	nein	ja	nein	ja [40]	ja [38,39]	ja [52,53,56]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Das Studiendesign und die Studienpopulation von den in die Bewertung eingeschlossenen Studien wird nachfolgend in den Tabellen 4-42 bis 4-54 im Detail beschrieben und diskutiert. Weitergehende Angaben zu den berücksichtigten Studien sind in Anhang 4E hinterlegt.

Studiendesign

Eine Charakterisierung der Zulassungsstudien und der Interventionen ist tabellarisch in Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 dargestellt. Die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 [21] und RM-493-015 [31] waren offene einarmige klinische Studien mit einer Titrationsphase von 2 bis 12 Wochen Dauer gefolgt von einer 10-wöchigen Behandlungsphase mit Setmelanotide. Da die patientenindividuell optimale Dosierung bereits während den beiden letzten Wochen der Titrationsphase verabreicht wurde, betrug die tatsächliche Dauer der initialen Behandlungsphase 12 Wochen. Auf die initiale Behandlungsphase folgte eine verblindete, placebo-kontrollierte “Withdrawal“ Phase von 8 Wochen Dauer, bei der den Patienten während den ersten vier Wochen Placebo verabreicht wurde. Anschließend wurde die Gabe von Setmelanotide für weitere 32 Wochen bis zum Studienende nach 52 Wochen fortgeführt. Die Patienten erhielten während den beiden offenen Behandlungsphasen eine individuell optimierte Dosierung von Setmelanotide verabreicht, die in Übereinstimmung mit den Vorgaben des SmPCs war.

Aus der patientenindividuell unterschiedlich langen Titrationsphase (2-12 Wochen) resultierte im weiteren Studienverlauf für alle Patienten ein patientenindividuell unterschiedlicher Beginn und Ende der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer. Aufgrund dieser Unterschiede waren die Patienten und alle sonstigen Studienbeteiligten bezüglich des tatsächlichen Zeitraums für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase verblindet. Die Verblindung konnte nur im Fall eines medizinischen Notfalls aufgehoben werden, sofern das Wissen um die tatsächliche verabreichte Studienmedikation für eine Behandlung des Patienten erforderlich war. Dies war für keinen Patienten in den berücksichtigten Studien der Fall.

In beiden Zulassungsstudien wurde die Studienmedikation Setmelanotide subkutan verabreicht (Tabelle 4-42) wobei die maximal erlaubte Tagesdosis je nach Land entweder 2,5 mg (DE, FR) oder 3,0 mg (CAN, NL, UK, US) nicht überschreiten durfte. Beginnend mit einer Anfangsdosis von 1,0mg erfolgte die Auftitration im Abstand von 2 Wochen und in Schritten von 1,0mg bei Erwachsenen und 0,5 mg bei Kindern und Heranwachsenden. Für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis <12 Jahren betrug die maximal erlaubte Tagesdosis 2,5 mg, für Heranwachsende ≥ 12 Jahre und Erwachsene 3,0 mg sofern keine der zuvor benannten länderspezifischen Einschränkungen zutraf.

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RM-493-012 [18,21,23]	Phase 3, offene multizentrische Studie mit einer doppelblinden placebo-kontrollierten "Withdrawal" Phase	Patienten mit frühzeitig auftretender POMC-Mangel Adipositas aufgrund bi-allelischer POMC- oder PCSK1 Mutation mit vollständigem Funktionsverlust Alter ≥ 6 Jahren Weiblich/männlich	N = 15, davon Pivotal Kohorte: N = 10 (POMC = 9; PCSK1 = 1) Supplement Kohorte: N = 5 (POMC = 4; PCSK1 = 1)	Offene Dosistitration: Woche 2 bis max. 12 Offene Behandlungsphase: 10 Wochen Placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase verblindet: 8 Wochen Offene Behandlungsphase: 32 Wochen	Einschluss erster Patient: 14.02.2017 Datenschnitt: Report 21. 06.2021 7 Studienzentren in BE, DE, FR, UK, CAN, ES und USA	Körpergewicht Body Mass Index Hüftumfang Körperfett Hunger Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit - sonstige Endpunkte
RM-493-015 [18,31,33]	Phase 3, offene multizentrische Studie mit einer doppelblinden placebo-kontrollierten "Withdrawal" Phase	Patienten mit frühzeitig auftretender LEPR-Mangel Adipositas aufgrund bi-allelischer LEPR Mutation mit vollständigem Funktionsverlust Alter ≥ 6 Jahren Weiblich/männlich	N = 15 Pivotal Kohorte: N = 11 (LEPR = 11) Supplement Kohorte: N = 4 (LEPR = 4)	Offene Dosistitration: Woche 2 bis max. 12 Offene Behandlungsphase: 10 Wochen Placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase verblindet: 8 Wochen Offene Behandlungsphase: 32 W.	Einschluss erster Patient: 08.01.2018 Datenschnitt: Report 21.06.2021 5 Studienzentren in DE, FR, UK und NL	Körpergewicht Body Mass Index Hüftumfang Hunger Körperfett Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit - sonstige Endpunkte
RM-493-022 [18,40,42]	Laufende Langzeit-Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudie RM-493-012 und der Phase 2 Studie RM-493-014	Patienten mit POMC-(inkl. PCSK1) Mangel Adipositas welche die Studie RM-493-012 beendet hatten	N = 16, davon POMC aus RM-493-012: N = 7 (Berücksichtigung im Studienreport und Nutzenbewertung) LEPR aus RM-493-014: N = 9 (keine Berücksichtigung)	Fortführung der patientenindividuell optimierten Dosierung aus der Indexstudie Interim Datenschnitt nach 37 Wochen	Einschluss erster Patient: 03.07.2018 Interim-Datenschnitt: 09.05.2019 5 Studienzentren in DE, CAN und USA	Sicherheit und Verträglichkeit Körpergewicht Hunger Hüftumfang - sonstige Endpunkte

BE: Belgien, DE: Deutschland, FR: Frankreich, UK: United Kingdom, CAN: Kanada, ES: Spanien, USA: United States, NL: Niederlande; POMC, PCK1, LEPR

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Setmelanotide	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.	Begleitbehandlungen
RM-493-012	Verabreichung einer patientenindividuell bestimmten optimalen Dosis Maximale Tagesdosis in UK, CAN und USA: 3,0 mg Maximale Tagesdosis in DE und FR: 2,5 mg	Verblindete Placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer	Offene Dosistitration mit Setmelanotide: Woche 2 bis maximal Woche 12 Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung von 10 Wochen Dauer Verblindete placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung von 32 Wochen	Erlaubte Begleitmedikation entsprechend den Vorgaben in Abschnitt 5.8 (RM-493-012, RM-493-015) bzw. 5.7 (RM-493-022) des jeweiligen Studienprotokolls. Nicht erlaubt waren medikamentöse Behandlungen mit einem möglichen Effekt auf die Wirksamkeitseindpunkte der Studie (insbesondere anorektische Wirkstoffe oder Wirkstoffe mit Anorexia als Nebenwirkung)
RM-493-015	Verabreichung einer patientenindividuell bestimmten optimalen Dosis Maximale Tagesdosis in NL und UK: 3,0 mg Maximale Tagesdosis in DE und FR: 2,5 mg	Verblindete Placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer	Offene Dosistitration mit Setmelanotide: Woche 2 bis maximal Woche 12 Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung von 10 Wochen Dauer Verblindete placebo-kontrollierte "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung von 32 Wochen	In Zusammenhang mit der Studie erfolgte keine spezielle Ernährungsberatung. Patienten waren jedoch angehalten bestehende Ernährungsgewohnheiten fortzuführen. Das Studienprotokoll enthält keine Angaben hinsichtlich sonstigen unterstützenden und beratenden Maßnahmen.
RM-493-022	Verabreichung der in der Ursprungsstudie RM-393-012 bestimmten patienten-individuellen Dosierung aus der Ursprungsstudie	n.a.	Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung aus der Ursprungsstudie In der Nachbeobachtungsstudie erfolgte keine Verabreichung von Placebo	

Quelle: CSR und Studienprotokoll (SP) RM-493-012 [21; 23]; RM-493-015 [31; 33] und RM-493-022 [40;42]

In die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 wurden 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Zulassungsstudie RM-493-012 und 9 Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas aus der Studie RM-493-014 eingeschlossen (Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42). In der Nutzenbewertung von Setmelanotide wurden 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas berücksichtigt, welche die Indexstudie RM-493-012 erfolgreich beendet hatten und in die Teilnahme an der Nachbeobachtungsstudie eingewilligt hatten. Die 9 Patienten aus der Studie RM-493-014 mit LEPR-Mangel Adipositas wurden aufgrund fehlender Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Patienten (Populationen und Kohorten)

Tabelle 4-44: Studienpopulationen in klinischen Studien – Demographie – weitere Untersuchungen

Studie	N	Alter (Jahre) MW (SD) [Min-Max]	Alter (Kategorie) <12/≥12 Jahre (%)	Geschlecht m/w (%)	Land n (%) BE/DE/ES/FR/UK/CA N/USA/NL
Pivotal Kohorte					
RM-493-012	10	18,4 (6,17) [11,30]	2 / 8 (20% / 80%)	5 / 5 (50,0%/50,0%)	0/7/0/1/0/1/1/- (0/70/0/10/0/10/10/-)
RM-493-015	11	23,7 (8,39) [13,37]	0 / 11 (0% / 100%)	3 / 8 (27,3 % / 72,7%)	-/3/-/4/1/-/0/3 (-/27/-/36/9/-/0/27)
RM-493-022 (Baseline Indexstudie)	7	18,1 (4,10) [14, 25]	0/7 (0%/100%)	4 / 3 (57,10%/42,9%)	-/7/-/-/0/0/- (-/100/-/-/0/0/-)
Gesamt					
RM-493-012	15	17,2 (7,02) [7,30]	5 / 10 (33,3% / 66,7%)	9 / 6 (60% / 40%)	2/7/2/2/0/1/1/- (13/47/13/13/0/7/7/-)
RM-493-015	15	21,67 (8,52) [8,37]	1 / 14 [6,7% / 93,3%]	6 / 9 (40% / 60%)	-/4/-/6/1/-/0/3 (-/27/-/40/7/-/0/20)
RM-493-022 (Baseline Indexstudie)	7	18,1 (4,10) [14, 25]	0/7 (0%/100%)	4 / 3 (57,10%/42,9%)	-/7/-/-/0/0/- (-/100/-/-/0/0/-)
Quelle: CSR RM-493-012, Tab 10 [21]; CSR RM-493-015 Tab 9 [31]; CSR RM-493-022 Tab 6 [40]					

Tabelle 4-45: Studienpopulationen in klinischen Studien – anthropometrische Parameter - weitere Untersuchungen

Studie	N	Gewicht (kg) MW (SD) [Min-Max]	Größe (cm) MW (SD) [Min-Max]	BMI (kg/m ²) MW (SD) [Min-Max]	Hüftumfang (cm) MW (SD) [Min-Max]
Pivotal Kohorte					
RM-493-012	10	118,70 (37,50) [55,87; 186,73]	169,60 (13,96) [145; 195]	40,41 (9,05) [26,60; 53,30]	121,80 (18,96) [86,0; 150,0]
RM-493-015	11	133,27 (26,02) [89,37; 170,40]	166,70 (7,42) [157; 180]	48,17 (10,45) [35,8; 64,6]	129,45 (18,41) [104,0; 154,0]
RM-493-022 Baseline Indexstudie	7	129,59 (27,55) [106,30; 186,70]	174,71 (11,93) [158,00; 195,00]	42,29 (5,91) [33,80; 49,90]	n.v.
RM-493-022 Baseline Nachbeobachtungsstudie	7	91,56 (17,90) [73,90; 121,90]	176,79 (10,70) [164,50; 195,00]	29,60 (7,47) [23,30; 45,00]	n.v.
Gesamt					
RM-493-012	15	111,26 (35,81) [55,7; 186,7]	166,47 (14,23) [143,0; 195,0]	39,17 (8,21) [26,6; 53,3]	118,09 (18,62) [86,0, 150,0]
RM-493-015	15	132,46 (39,28) [44,6; 208,7]	163,07 (12,76) [126,0; 180,0]	49,21 (13,02) [28,1; 69,7]	128,49 (24,15) [78,5; 175,3]
RM-493-022 Baseline Indexstudie	7	129,6 (27,55) [106,3; 186,7]	174,71 (11,93) [158,0; 195,0]	42,29 (5,91) [33,8; 49,9]	n.v.
RM-493-022 Baseline Nachbeobachtungsstudie	7	91,6 (17,90) [73,9; 121,9]	176,79 (10,70) [164,5; 195,0]	29,60 (7,47) [22,3; 45,0]	n.v.
Quelle: CSR RM-493-012, Tab 10 [21]; CSR RM-493-015 Tab 9 [31]; CSR RM-493-022 Tab 6 [40]					

Die Charakterisierung der Studienpopulationen hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie Herkunft/Lokalisation des Studienzentrums ist in Tabelle 4-44 dargestellt. Die demografischen Angaben zu Patienten in der Studie RM-493-022 beziehen sich auf die Baseline der Indexstudie RM-493-012. Ergänzende demografische Merkmale der Studienpopulationen sind in Abschnitt 10 der jeweiligen klinischen Studienreports verfügbar [21; 31].

Die Charakterisierung der Studienpopulationen hinsichtlich relevanter anthropometrischer Parameter ist für die berücksichtigten Studien in Tabelle 4-45 dargestellt. Die Angaben für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit 7 Patienten beziehen sich sowohl auf die Baseline der Indexstudie RM-493-012 als auch auf die Baseline der Nachbeobachtungsstudie.

Die Stratifizierung der beiden Zulassungsstudien für präspezifizierte Patienten-Populationen ist nachfolgend in Tabelle 4-46 und für präspezifizierte Patienten-Kohorten in Tabelle 4-47 dargestellt. In den Zulassungsstudien erfolgte die Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für unterschiedliche Patienten-Populationen (Tabelle 4-46). Präspezifizierte Patienten-Populationen in beiden Zulassungsstudien waren: FAS (Full Analysis Set); DUS (Designated Use Set); SAS (Safety Analysis Set); CS (Completer's Set) und PP (Per Protocol Set). Hierbei erfolgte die Analyse des primären Endpunktes für die FAS Population, die Analysen von wesentlichen sekundären und explorativen Endpunkten für die DUS Population und die Analyse der Sicherheitsendpunkte für die SAS Population. In der vorgelegten Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für beide Zulassungsstudien einheitlich für alle Endpunkte für die FAS, DUS und SAS Population dargestellt. Korrespondierende Ergebnisse für die CS und die PP Populationen sind in den jeweiligen Abschnitten der Studienberichte und Abschnitt 14 (Tabellen) verfügbar.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 werden nachfolgend für alle patientenrelevanten Endpunkte für die pivotale Kohorte und für die meisten Endpunkte auch für die pivotale + supplement Kohorte berichtet. Weitere Ergebnisse für die supplement Kohorte sind in den jeweiligen Studienreports verfügbar. Hierbei entspricht die pivotale Kohorte der Patientengruppe, die den Zulassungsbehörden im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt wurde (Tabelle 4-47). Der pivotalen Kohorte in beiden Zulassungsstudien kommt somit auch die größte Bedeutung im Rahmen der Nutzenbewertung zu, da diese unter Berücksichtigung der Zulassungsstudien erfolgt. Um dieser Vorgabe zu entsprechen werden nachfolgend die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide für alle Endpunkte für die pivotale Kohorte dargestellt und diskutiert. Weiterhin erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die meisten Endpunkte auch für die pivotale + supplement Kohorte, welche Patienten der pivotalen Kohorte umfasst. Angaben zur supplement Kohorte sind in den jeweiligen Studienberichten verfügbar.

Von den 15 in die Zulassungsstudie RM-493-012 eingeschlossenen Patienten wurden 10 Patienten der zulassungsrelevanten pivotalen Kohorte und 5 Patienten der ergänzenden supplement Kohorte zugeordnet (Tabelle 4-48). Von den 15 in die Zulassungsstudie RM-493-015 eingeschlossenen Patienten wurden 11 Patienten der zulassungsrelevanten pivotalen Kohorte und 4 Patienten der ergänzenden supplement Kohorte zugeordnet. Für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit 7 Patienten aus der Studie RM-493-012 werden alle

Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuordnung in der Indexstudie RM-492-012 als pivotale Kohorte bezeichnet. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in RM-493-012 und RM-493-015 werden nachfolgend für alle patientenrelevanten Endpunkte für die pivotale Kohorte und für die meisten Endpunkte auch für die pivotale + supplement Kohorte berichtet. Weitere Ergebnisse für die supplement Kohorte sind in den jeweiligen Studienreports verfügbar.

Tabelle 4-46: Patienten-Populationen in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Kategorie	Charakterisierung	Berücksichtigung in Ergebnisdarstellung
Population		
Full Analysis Set (FAS)	<p>Patienten mit mindestens einer beliebigen Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung zur Baseline. Unabhängig davon, ob die Patienten 5 kg Gewichtsverlust (oder 5% Gewichtsverlust bei Patienten mit <100 kg Körpergewicht zur Baseline) während der initialen offenen Behandlungsphase von 12 Wochen Dauer erreichten oder in der doppel-blinden placebo-kontrollierten “Withdrawal“ Phase berücksichtigt wurden.</p> <p>Die FAS Population war die präspezifizierte Population für die Analyse des primären Endpunktes</p>	ja
Designated Use Set (DUS)	<p>Patienten mit einer beliebigen Anzahl Verabreichungen der Studienmedikation, für die während des initialen 12-wöchigen offenen Behandlungsphase ein Gewichtsverlust von mindestens 5 kg ($\geq 5\%$ bei Patienten <100 kg Gewicht zu Studienbeginn) berichtet wurde und die in der anschließenden doppelblinde Placebo-kontrollierte “Withdrawal“ Phase berücksichtigt wurden.</p>	ja
Safety Analysis Set (SAS)	<p>Patienten, mit einer beliebigen Anzahl Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung der Sicherheit nach Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Die SAS Population wurde für die Analyse von allen Sicherheitsendpunkten berücksichtigt.</p>	ja
Completer’s Set (CS)	<p>Patienten der DUS Population mit einem Gewichtsverlust von ≥ 5 kg ($\geq 5\%$ bei Patienten <100 kg Gewicht zu Studienbeginn) während der initialen offenen Behandlungsphase von 12 Wochen Dauer und die in der offenen Behandlungsphase bis zum Studienende nach 52 Wochen die Behandlung fortsetzten.</p>	nein
Per Protocol Set (PP)	<p>Teilmenge der FAS Population ohne wesentliche Verletzungen des Studienprotokolls.</p>	nein
Quelle: CSR RM-493-012, Abschnitt 9.7.2 [21]; CSR RM-493-015, Abschnitt 9.7.2 [31]		

Tabelle 4-47: Patienten-Kohorten in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Kohorte	Charakterisierung	Berücksichtigung in Ergebnisdarstellung
Pivotal	Patienten-Kohorte mit Berücksichtigung im Zulassungsverfahren. Berücksichtigt alle Patienten, die zum geplanten Datenschnitt für die Zulassungseinreichung die Studie abgeschlossen hatten. Entspricht der primären Analyse in beiden pivotalen Studien.	ja
Supplement	Patienten-Kohorte die zum geplanten Datenschnitt für die Zulassungseinreichung die Studie nicht abgeschlossen hatten.	nein
Pivotal + Supplement (Gesamt)	Gemeinsame Ergebnisdarstellung von Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte.	ja
Quelle: CSR RM-493-012, Abschnitt 10.1 [21]; CSR RM-493-015, Abschnitt 10.1 [31]		

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie	Pivotal Kohorte (N)	Gesamt (N)
RM-493-012	10	15
RM-493-015	11	15
RM-493-022 (Baseline Indexstudie)	7	7
RM-493-022 (Baseline Nachbeobachtungsstudie)	7	7
Quellen: CSR RM-493-012, Table 9 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 8 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 5 [40]		

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie	N	Pivotal Kohorte			Gesamt		
		POMC	PCKS1	LEPR	POMC	PCKS1	LEPR
RM-493-012	15	9	1	-	13	2	-
RM-493-015	15	-	-	11	-	-	15
RM-493-022	7	7	-	-	7	-	-
Quellen: CSR RM-493-012, Table 10 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 8 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 5, 6 [40]							

Bei Berücksichtigung der zugrundeliegenden genetischen Mutation als zusätzliches Stratifikierungskriterium ergibt sich die in Tabelle 4-49 dargestellte Verteilung von POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel auf die präspezifizierten Kohorten pivotal und pivotal +

supplement (Gesamt). Von den insgesamt 14 Patienten in Studie RM-493-012 entfielen 12 Patienten auf POMC- und 2 Patienten auf PCSK1-Mangel Adipositas. Von den 13 Patienten in Studie RM-493-015 entfielen alle Patienten auf LEPR-Mangel Adipositas. Die in der Analyse berücksichtigten 7 Patienten der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 entfielen auf POMC-Mangel Adipositas.

Tabelle 4-50 präsentiert eine zusammenfassende Darstellung des Studienstatus, der Studienpopulation und der Disposition für die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015.

Eine zusammenfassende Darstellung der verabreichten Studienmedikation in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 ist in Tabelle 4-51 dargestellt. In beiden Studien erhielten alle Patienten in Übereinstimmung mit der Zulassung eine patientenindividuell optimale therapeutische Tagesdosis, die in Studie RM-493-012 von 1 mg/Tag bis 3,0 mg/Tag und in Studie RM-493-015 von 1,5 mg/Tag bis 3,0 mg/Tag reichte. Die verabreichte adjustierte mittlere (SD) Gesamtdosierung je Patient in Studie RM-493-012 betrug 455 mg (255 mg) und in Studie RM-493-015 708 mg (358 mg). Die durchschnittliche (SD) Dauer der initialen Titrationsphase in der Studie RM-493-012 betrug 58,8 (21,7) Tage mit einer Spanne von einem Tag bis 84 Tage und in der Studie RM-493-015 60,2 (13,3) Tage mit einer Spanne von 42 bis 77 Tage. Weitere Angaben zur verabreichten Studienmedikation in beiden Zulassungsstudien sind in Tabelle 4-48 und den jeweiligen Studienberichten verfügbar.

Für die 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas in der Studie RM-493-022 betrug die mittlere Gesamt-Studiendauer 707,90 (104,30) Tage in der Indexstudie RM-493-012 und weitere 248,40 (76,92) Tage in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bis zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen der Nachbeobachtungsstudie (Tabelle 4-52). Hieraus folgt, dass die resultierende mittlere Gesamt-Studiendauer für die 7 Patienten der Nachbeobachtungsstudie annähernd 950 Tage betrug.

Tabelle 4-50: Studienstatus, Studienpopulation und Verlauf – weitere Untersuchungen

Disposition	Patienten-Kohorte		
	Pivotal (N=10)	Supplement (N=5)	Gesamt (N=15)
RM-493-012			
Studienstatus, n (%)			
Screened	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Eingeschlossen	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Behandelt	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Studienpopulation, n (%)			
Designated Use Set (DUS)	9 (90%)	4 (80%)	13 (86,7%)
Full Analysis Set (FAS)	10 (100%)	4 (80%)	14 (93,3%)
Safety Set (SAS)	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
Completer's Set (CS)	9 (90%)	3 (60%)	12 (80%)
Per Protocol Set (PP)	10 (100%)	4 (80%)	14 (93,3%)
Studienstatus, n (%)			
Studie beendet	9 (90,0%)	3 (60%)	12 (80%)
Studienabbruch	1 (10,0%)	2 (40%)	3 (20%)
RM-493-015			
Studienstatus, n (%)			
Eingeschlossen	11 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Behandelt	11 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Studienpopulation, n (%)			
Designated Use Set (DUS)	7 (63,6%)	3 (75%)	10 (66,7%)
Full Analysis Set (FAS)	11 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Safety Set (SAS)	11 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Completer's Set (CS)	6 (54,5%)	3 (75%)	9 (60%)
Per Protocol Set (PP)	8 (72,7%)	4 (100%)	12 (80%)
Studienstatus, n (%)			
Studie beendet	9 (81,8%)	0	9 (69,2%)
Studienabbruch	2 (18,2%)	0	2 (13,3%)
Quellen: CSR RM-493-012, Table 9 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 8 [31]			

Tabelle 4-51: Verabreichung der Studienmedikation in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Verabreichung der Studienmedikation – SAS Studienpopulation						
	RM-493-012			RM-493-015		
Ereignis	Pivotal N=10	Supplement N=5	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Supplement N=4	Gesamt N=15
Patienten mit mindestens einer Gabe Setmelanotide	10	4	15	11	4	15
Therapeutische Dosierung Studienmedikation, n (%)						
0,5 mg/Tag	0	0	0	0	0	0
1,0 mg/Tag	0	0	0	0	0	0
1,5 mg/Tag	6 (60,0)	2 (40,0)	8 (50,3)	1 (9,1)	1 (25)	2 (13,3)
2,0 mg/Tag	1 (10,0)	2 (40,0)	3 (20,0)	2 (18,2)	1 (25)	3 (20,0)
2,5 mg/Tag	3 (30,0)	0	3 (20,0)	6 (54,5)	1 (25)	7 (46,7%)
3,0 mg/Tag	0	1 (20,0)	1 (6,7)	2 (18,2)	1 (25)	3 (23,0)
Gesamt verabreichte Dosierung Studienmedikation (mg)						
Mean (SD)	591,0 (208,5)	648,4 (280,5)	610,1 (226,3)	1.039,1 (586)	944,1 (326,6)	1.013,8 (519)
min, max	207, 913	285,5; 1038	206,5; 1038	99,5; 2.196,5	697; 1.425,0	99,5; 2.196,5
Adjustierte Gesamtdosierung Studienmedikation (mg)						
Mean (SD)	581 (219)	647,3 (279,9)	608,5 (224,2)	1.038,6 (585)	945,9; (324,9)	1.013,9 (519)
min, max	139, 912	285,5; 1038	206,5; 1038	99,5; 2.196,5	704; 1.425	99,5; 2.196,5
Dauer der Dosis-Titrationsphase (Tage)						
Mean (SD)	58,4 (12,3)	67,0 (18,41)	61,3 (14,57)	60,9 (13,21)	58,3 (13,40)	60,2 (12,83)
min, max	42, 84	42, 84	42, 84	42; 77	43; 70	42; 77
Gesamt-Behandlungstage nach Dosis-Titration (Tage)						
Mean (SD)	332,7 (107,5)	330,2 (186,6)	331,9 (131,8)	390,8 (205,5)	354,3 (90,19)	381,1 (179,4)
min, max	43,456	46, 498	43, 498	1; 749	266; 433	1; 749
Patienten mit mindestens einer Dosisanpassung/Unterbrechung der Behandlung						
Sicherheit	1 (10,0)	1 (20,0)	2 (15,3%)	2 (18,2)	0	2 (13,3)
Wirksamkeit	1 (10,0)	0	1 (6,7)	3 (27,3)	2 (50,0)	5 (33,3)
Sonstige	2 (20,0)	1 (20,0)	3 (20,0)	0	2 (50,0)	1 (6,7)
Quelle: CSR RM-493-012, Tab 34 [21]; CSR RM-493-015, Tab 28 [31]						
1 Unerwünschtes Ereignis mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation						

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie	Einschluss in Nachbeobachtungsphase	Behandlung in Nachbeobachtungsphase	Gesamt-Beobachtungszeit Index Study Baseline	Gesamt-Beobachtungszeit Nachbeobachtungsstudie Baseline
	N	n (%)	n mean (SD) [min, max]	n mean (SD) [min, max]
RM-493-022	7	7 (100%)	7 707,9 (104,3) [527; 815]	7 248,4 (76,92) [114; 311]
Quelle: CSR RM-493-022, Tab 5 [40]:				

Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen und Vorbehandlungen zur Gewichtsreduktion

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in Zusammenhang mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt, dass: *“sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt“* [10]. Diese Vorgabe des G-BA wurde in den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 erfüllt.

Ziel der Zulassungsstudien war es, möglichst viele Patienten im sehr seltenen Anwendungsgebiet in die Studien einschließen zu können, so dass das Studienprotokoll Begleitmedikationen grundsätzlich erlaubte, sofern dem nicht wesentliche Sicherheitsbedenken entgegenstanden. Nicht erlaubt waren medikamentöse Behandlungen mit einer möglichen Auswirkung auf die Untersuchung der Wirksamkeit von Setmelanotide sowie anorektische Wirkstoffe oder Wirkstoffe mit Anorexia als einer nicht seltenen Nebenwirkung. Weiterhin nicht erlaubt war die Änderung einer bestehenden erlaubten Vortherapie. Gemäß Abschnitt 9.4.6.1 des klinischen Studienprotokolls waren folgende relevante Begleitmedikationen zur Behandlung von dauerhaften Begleiterkrankungen erlaubt:

1. Wachstumshormone
2. Empfängnisverhütende Mittel
3. Hormonersatztherapie
4. Blutdrucksenkende Mittel
5. Statine und Blutfettsenkende Therapien
6. Thyroxine und andere unterstützende Therapien
7. Medikation zur Behandlung von Patienten mit Übergewicht darunter: endokrine Therapien, Hydrocortison, Vitamin und Kalzium Präparate, Antidiabetika inklusive Insulin und sonstige Behandlungen (z.B. Carnitor, Coenzym Q10, Vitamine, Antikonstipations-Mittel, Anti-Allergika).

Tabelle 4-53 enthält eine Liste von ausgewählten metabolischen Begleiterkrankungen und zugehörigen Begleitbehandlungen für Patienten in beiden Zulassungsstudien. Eine vollständige Liste mit allen dokumentierten Begleiterkrankungen und ihren Behandlungen unter Berücksichtigung von Behandlungszeiträumen und Dosierungen sind in Tabelle 16.1.2.3 der jeweiligen klinischen Studienberichte verfügbar []. Diese Angaben belegen, dass sowohl die Vorgaben der Studienprotokolle als auch des G-BA bezüglich einer optimalen Behandlung von Begleiterkrankungen in beiden Zulassungsstudien erfüllt waren. Auch bestätigen die verfügbaren Angaben zum Zeitverlauf der Behandlungen die hohe und fortdauernde Krankheitslast der Patienten im Anwendungsgebiet, welche neben Interventionen gegen Adipositas auch die Behandlung der jeweiligen Begleiterkrankungen erforderten.

Von den Patienten in der Zulassungsstudie RM-493-012 erhielten alle Patienten eine oder mehrere Behandlungen für unterschiedliche Begleiterkrankungen. Hervorzuheben sind hier Behandlungen für ACTH-Mangel, arterieller Hochdruck und Diabetes mellitus. Ebenso erhielten alle Patienten in der Zulassungsstudie RM-493-015 eine oder mehrere Behandlungen

für unterschiedliche Begleiterkrankungen. Hervorzuheben sind hier Behandlungen für Vitamin D Mangel/Prophylaxe, Hypothyroidismus und Störungen der körperlichen Reifung.

Tabelle 4-53: Verabreichte Begleitbehandlungen für ausgewählte Erkrankungen der Patienten in Zulassungsstudien¹

Kohorte	Patient ²	Begleiterkrankungen ³	Begleitbehandlungen ³
RM-493-012			
Pivotal	012-001-001	ACTH-Mangel; Hypothyroidismus	Hydrocortison; Levothyroxin
	012-001-002	ACTH-Mangel; arterieller Hochdruck; Insulin-Resistenz; abdominaler Schmerz	Hydrocortison; Amlodipin, Ramipril, Metformin; Omeprazol
	012-001-003	Hypothyroidismus; ACTH-Mangel;	Levothyroxin; Hydrocortison;
	012-001-004	ACTH-Mangel; Hypothyroidismus; Infektion der oberen Atemwege;	Hydrocortison; Levothyroxin; Xylometazolin
	012-001-005	Diabetes mellitus Typ II; verzögerte Pubertät; Hypothyroidismus; ACTH-Mangel; Infektion der oberen Atemwege; Übelkeit	Acarbose; Kliogest; Levothyroxin; Hydrocortison, Prednison, Prednisolon; Zink; Domperidon
	012-001-006	Hypothyroidismus; ACTH-Mangel; Insulin-Resistenz; arterieller Hochdruck; verzögerte Pubertät; Diarrhoe;	Levothyroxin; Hydrocortison; Metformin; Ramipril, Hydrochlorothiazid; Östrogen-Konjugate; Perenterol;
	012-001-007	ACTH-Mangel; Diabetes mellitus Typ 1; Gastritis	Hydrocortison; Insulin Glargin, Insulin; Pantoprazol
	012-003-001	Gastritis; Angststörung; Empfängnisverhütung; Adipositas;	Pantoprazol; Mianserin; Etonogestrel; Liraglutid;
	012-004-001	Diabetes mellitus Typ 1; Adrenale Insuffizienz; Übelkeit;	Insulin, Insulin Glargin, Insulin Lispro; Hydrocortison; Ondansetron;
	012-006-001	Diarrhöe; Schlafstörung; Asthma; adrenale Krise; Hochdruck; schwere Depression; Thrombose	Loperamid; Melatonin; Fluticason, Montelukast; Hydrocortison; Clonidin; Zolof, Risperdal; Warfarin
	012-007-002	Suprarenale Insuffizienz; adrenale Insuffizienz; Übelkeit;	Hydrocortison; Hydrocortison; Hydrocortison;
	Supplement	012-003-002	Hypothyroidismus; Hypophosphatämie
012-007-001		Zervikale Kontraktur	Diclofenac
012-008-001		Adrenale Insuffizienz	Hydrocortison
012-008-002		Adrenale Insuffizienz	Hydrocortison
RM-493-015			
Pivotal	015-001-001	Magenschmerz; Vitamin D Mangel	Diätzusatz; Colecalciferol
	015-001-002	Vitamin D Mangel	Colecalciferol
	015-001-003	Reflux; Vitamin D Mangel; Heartburn;	Omeprazol; Colecalciferol; Omeprazol;
	015-001-004	Vitamin D Mangel	Colecalciferol
	015-002-001	Depression; Allergie; Vitamin D Prophylaxe; Diarrhoe; Hypothyroidismus	Oxazepam, Fluoxetin, Quetiapin; Beclomethason; Colecalciferol; Loperamid; Levothyroxin
	015-002-003	Übelkeit; abdominale Schmerzen; Verstopfung; Angststörung;	Metoclopramid, Ondansetron; Sasfon; Macrogol 4000; Oxazepam, Vortioxetin
	015-002-004	Diabetes; Renale Prophylaxe; Vitamin D Prophylaxe; Hypothyroidismus; renale Protektion; Mycosis	Dulaglutid, Insulin Lispro, Metformin; Ramipiril; Colecalciferol; Levothyroxin; Ramipiril; Antimykotika
	015-002-005	Übelkeit; Empfängnisverhütung;	Metopimazin; Levonorgestrel;
	015-003-001	Allergie; Rhinitis; Glukose-Intoleranz; Menstruationsprobleme	Mometason; Amoxicillin; Metformin; Zumeston; Paracetamol;
	015-003-002	Verfrühte Pubertät; Allergie; Schlaflosigkeit; Übelkeit; Infektions-Prophylaxe	Estradiol; Triamcinolon; Paracetamol; Granisetron; Dexamethason;
	015-003-003	Allergie;	Desloratadin; Mometason;
	015-004-001	Diabetes mellitus Typ 2; Idiopathische pulmonale Haemosiderosis; Vitamin D	Metformin, Liraglutid; Azathioprin, Salbutamol, Hydroxychloroquin;

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

		Mangel; sekundäre Prävention kardiovaskuläre Erkrankung; Infektion;	Colecalciferol; Simvastatin; Clarithromycin;
Supplement	015-007-002	Hypogonadismus; Hypothyroidismus; Pharyngitis; Gout; Anämie;	Testosteron; Levothyroxin; Paracetamol; Colchimax; Kendural
	015-007-003	Asthma; Enteritis; abdominaler Schmerz; Diarrhoe; Asthma und Congestion;	Fluticason; Loperamid; Diosmectit; Diosmectit; Amoxillin; Budesonid;
	015-008-001	Hypogonadismus; Depression; Angsstörung;	Testosteron; Escitalopram, Bupropion; Clonazepam;
Quelle: CSR RM-493-012, Listings 16.1.2.3 [28], CSR RM-493-015, Listings 16.1.2.3 [37]. ¹ Ein vollständige Liste von allen Begleiterkrankungen und Behandlungen inklusive Dosierung und Behandlungsdauer sowie Vorbehandlungen ist in Sektion 16 der klinischen Studienberichte verfügbar. ² Patienten in Zulassungsstudien mit mindestens einer Begleitmedikation zur Behandlung der ausgewiesenen Erkrankungen; ³ ausgewählte internistische Erkrankungen und dokumentierte Behandlungen.			

Tabelle 4-54: Frühere Interventionen zum Zweck der Gewichtsreduktion in Zulassungsstudien

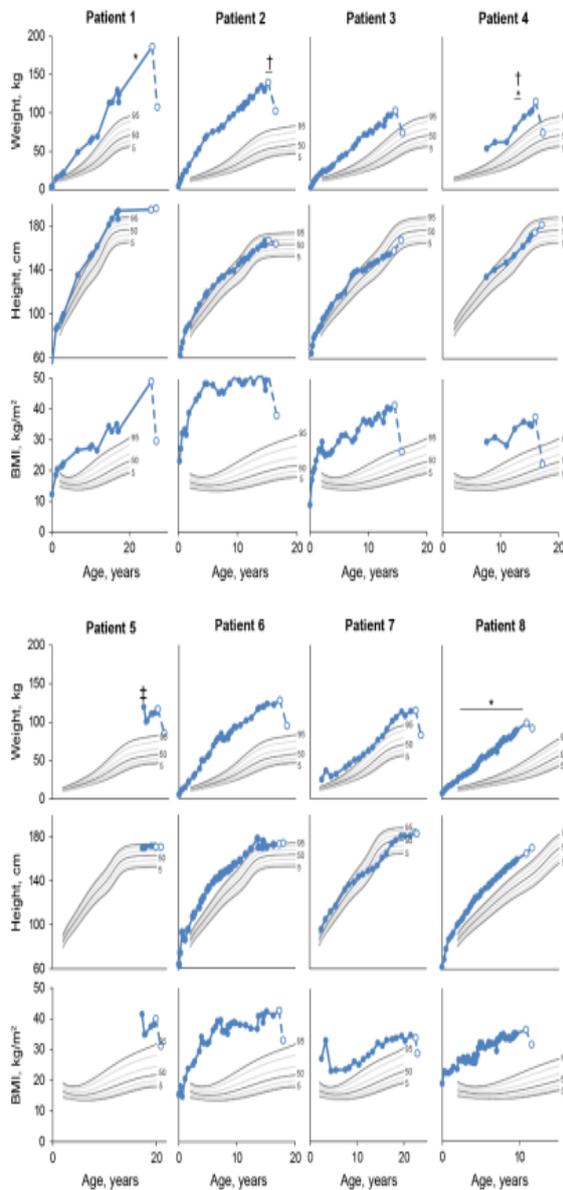
Patient ¹	Beginn	Ende	Status	Intervention	Wirkung
RM-493-012					
001-001	2013	2013	beendet	Starke Umstellung Ernährung	Initiale Reduktion des Körpergewichtes um 39 kg, die innerhalb weniger Monaten wieder verloren ging
001-002	2016	2017	beendet	Intensives körperliches Training	Kurzzeitige Reduktion des Körpergewichtes um 8 kg
001-004	2014	2015	beendet	Diät/Ernährungsumstellung und Bewegungsförderung	Keine signifikante Auswirkung auf das Körpergewicht
001-005	22.09.2014	22.09.2014	beendet	OP Magenbypass	Initialer Gewichtsverlust um 19 kg; Gewicht OP Tag: 120 kg, 6 Monate später: 101 kg. Gewicht zum screening: 117 kg
003-001	2007	2007	beendet	OP Magenballon	Nicht wirksam
	10.12.2010	2010	beendet	OP Magenschlauch	Gewichtsverlust -10 kg, vorübergehend
	2011	2011	beendet	OP Magenbypass	Gewichtsverlust -50 kg, vorübergehend
	2013	2013	beendet	Duodeneraler Switch	Gewichtsverlust -100 kg Komplikationen
008-001	01.04.2010	15.02.2018	beendet	Diätberatung	Keine Angaben verfügbar
RM-493-015					
001-001	05.12.2006	05.12.2018	beendet	Kalorienaufnahme begrenzt auf 900 kcal/Tag	Keine Gewichtsreduktion; Steigerung Gewicht über die Zeit
	01.09.2015	26.01.2018	beendet	Methylphenidat	Stabilisierung des BMI
001-002	25.07.2001	03.05.2012	beendet	OP Magenband	Initiale Gewichtsreduktion von 44 kg, mit vollständigem Verlust des Effektes seit 2009
001-003	10.12.2013	10.12.2013	beendet	OP Magenschlauch	Gewichtsreduktion -48 kg (188 kg auf 140 kg und Verlust des Effektes seit 1,5 Jahren
001-004	18.06.2013	16.07.2013	beendet	Aufenthalt Reha-Klinik und Ernährungsberatung	Kein nachweisbarer Effekt
	2015	2015	beendet	Klinikaufenthalt mit Ernährungsberatung	Kein nachweisbarer Effekt
002-003	1998	1999	beendet	OP Magenband	Keine post-OP Nachverfolgung
	2001	-	laufend	OP Magenband	Keine post-OP Nachverfolgung
003-001	01.01.2010	31.12.2016	beendet	Kombinierte Änderung Lebensführung	Therapieresistente Gewichtszunahme

	01.10.2014	-	laufend	Metformin	Keine Änderung Körpergewicht
	01.09.2016	01.02.2018	beendet	Dexamfetamin	Vorübergehende Gewichtsreduktion
003-002	Jan 2012	Jan 2015	beendet	Diätunterstützung	Vorübergehende Gewichtsreduktion
	Oct 2015	Mai 2016	beendet	Kombinierte Änderung Lebensführung	Therapieresistenz
003-003	01.01.2005	31.12.2007	beendet	Diätunterstützung	Kein nachweisbarer Effekt
004-001	14.10.2013	-	laufend	OP adjustierbares Magenband	Keine Änderung des Körpergewichtes
008-001	2000	Jul 2019	beendet	Ernährungsumstellung	Kein nachweisbarer Effekt
	2000	Jul 2019	beendet	Bewegung	Kein nachweisbarer Effekt
Quelle: CSR RM-493-012, Listings 16.1.2.2.1 [27], CSR RM-493-015, Listings 16.1.2.2.1 [36].					
¹ Patienten in Zulassungsstudien mit Vorbehandlungen zum Zweck der Gewichtsreduktion					

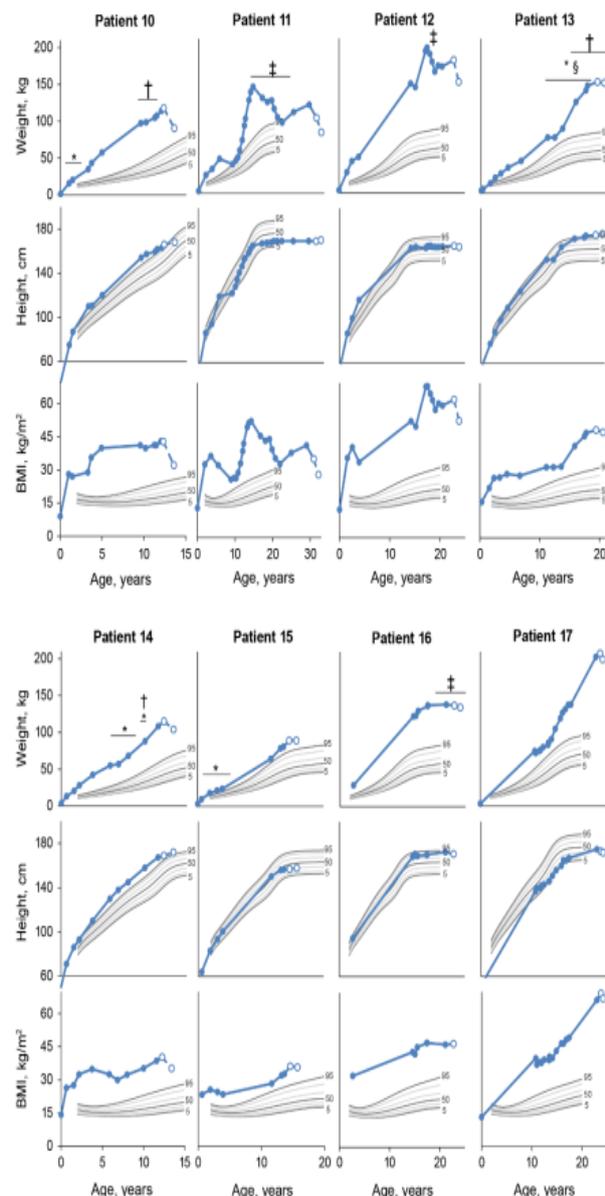
Tabelle 4-54 enthält eine ergänzende zusammenfassende Darstellung von verfügbaren Angaben zu früheren Interventionen zur Gewichtskontrolle für Patienten in den Zulassungsstudien RM-493-012 [26;27] und RM-493-015 [35;36]. Von 14 Patienten in der Studie RM-493-012 war für 6 Patienten (43%) und von 13 Patienten in der Studie RM-493-015 war für 10 Patienten (77%) eine oder mehrere frühere Interventionen zur Gewichtsreduktion dokumentiert. Mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion erhielten die Patienten eine oder mehrere operative und/oder nicht invasive Interventionen wie Diät, Diätberatung, Ernährungsumstellung, körperliches Training die jedoch nicht zu einer dauerhaften Gewichtsreduktion führten. Vorherrschende Therapieoption waren operative Verfahren, die bei 2 von 14 Patienten in RM-493-012 und 4 von 13 Patienten in RM-493-015 zur Anwendung kamen ohne jedoch zu einer nachhaltigen Reduktion des Körpergewichtes zu führen. Lediglich zwei Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas erhielten mit Metformin und Dexamfetamin sowie Methylphenidat (off-label) medikamentöse Behandlungen, die jedoch ebenfalls nicht zu einer Gewichtsreduktion führten. Bestimmend ist für die Mehrzahl der Patienten mit Interventionen zur Gewichtsreduktion war, dass die Interventionen sich über einen mehrjährigen Zeitraum erstreckten, im Fall von Operationen dauerhaft waren und auch häufige Dosisanpassungen und Therapiewechsel vorgenommen wurden. In ihrer Gesamtheit entsprechen die in Tabelle 4-53 dargestellten Interventionen zur Gewichtsreduktion den in der wissenschaftlichen Literatur, Behandlungsleitlinien und Empfehlungen von Krankenkassen empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung von Adipositas ohne direkten Bezug zum Anwendungsgebiet.

Abbildung 4: Historische Angaben zum BMI in Zulassungsstudien bei Patienten mit Adipositas aufgrund POMC-Mangel und LEPR-Mangel

POMC-Mangel



LEPR-Mangel



Quelle: Wabitsch [56]

In einer ergänzenden, post hoc durchgeführten Analyse von Patienten in klinischen Studien mit Setmelanotide werden die vorgenannten Angaben (Tabelle 4-52) zum fehlenden therapeutischen Erfolg von Maßnahmen zur Gewichtsreduktion weiter vertieft [56]. In der vorgelegten retrospektiven Datenanalyse von 17 Patienten aus den klinischen Studien RM-493-012 und RM-493-015 mit POMC- (n=8), PCSK1- (n=1) und LEPR (n=8) Mangel Adipositas mit Daten zur langjährigen Entwicklung des Körpergewichtes und Angaben zu Maßnahmen zur Gewichtsreduktion zeigte sich, dass verabreichte Maßnahmen ohne nachhaltige Wirkungen auf das Körpergewicht waren und erst eine Behandlung von Setmelanotide zu einer relevanten Reduktion des Körpergewichtes führte (Abbildung 5). Von den 17 in der Analyse berücksichtigten Patienten hatten 3 Patienten mit POMC-, ein Patient mit PCSK1 und ein

Patient mit LEPR-Mangel Adipositas keine Interventionen zur Gewichtsreduktion erhalten. Alle sonstigen 12 Patienten hatten unterschiedliche Interventionen erhalten, die zum Teil bereits ab dem ersten Lebensjahr angewandt wurden. Für alle in der Analyse berücksichtigten Patienten gilt, dass, unabhängig von der Art der angewandten Interventionen, kein andauernder Effekt auf das Körpergewicht und den BMI der Patienten festzustellen war (Abbildung 5; siehe auch Tabelle 1 von [56]). Maßnahmen die zur Anwendung kamen waren: operative Verfahren, Diät, körperliches Training und off label medikamentöse Therapien.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RM-493-012	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
RM-493-015	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
RM-493-022	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential für alle Studien und somit auch für alle berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft (Tabelle 4-55).

Das pharmazeutische Unternehmen verweist jedoch darauf, dass für Setmelanotide zur Behandlung von Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet keine Möglichkeit besteht, klinische Studien mit einer höheren Evidenzstufe durchzuführen. Dies ergibt sich unmittelbar aus der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet, welche eine Durchführung von aussagefähigen kontrollierten oder verblindeten Studien im Anwendungsgebiet nicht unterstützen. Zu berücksichtigen sind auch die ausgeprägte Vulnerabilität der betroffenen Patienten und gültige Vorgaben aus der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments, welche die Belastung aus klinischen Studien für

Kinder und Heranwachsende auf ein notwendiges und ethisch vertretbares Minimum begrenzen. Berücksichtigt man weiterhin das völlige Fehlen von Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit, entspricht das gewählte Studiendesign der bestverfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet, während vergleichende Studien weder medizinisch sinnvoll noch ethisch vertretbar sind. Dies gilt auch für indirekte oder historische Vergleiche von Setmelanotide versus BSC, da für BSC keine Studien identifiziert werden konnten, die einen aussagefähigen Vergleich erlauben.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die berücksichtigten offenen Studien RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-022 sind in Anhang 4-E entsprechend den Anforderungen des TREND Statements charakterisiert. In Anhang 4-F ist das Verzerrungspotential für die berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte - weitere Untersuchungen

Endpunktkategorie und Endpunkt	Studie		
	RM-493-012	RM-493-015	RM-493-022
Patientenpopulation	POMC/PCSK1	LEPR	POMC
Verlängerung des Überlebens, Mortalität			
Todesfälle	x	x	x
Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität			
Körpergewicht	x	x	x
BMI, BMI-z	x	x	
Hüftumfang	x	x	
Hunger	x	x	
Verbesserung der Lebensqualität			
IWQOL-Lite	x	x	x
PedsQL	x	x	
Verringerung von Nebenwirkungen			
UEs	x	x	x
SUEs	x	x	x
UEs nach SOC und Schweregrad	x	x	x
UEs mit Therapieabbruch	x	x	x
UEs von spez. Interesse	x	x	x
PHQ-9	x	x	x

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für die in Tabelle 4-56 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt primär für die pivotale Kohorte, welche den Zulassungsbehörden im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt wurde. Weiterhin dargestellt werden die Ergebnisse der kombinierten pivotal + supplement Kohorte (nachfolgend als „Gesamt“ bezeichnet) berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die FAS, DUS oder SAS Patientenpopulation sofern verfügbar. Ergänzend werden Ergebnisse aus post-hoc Analysen berücksichtigt.

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	Anzahl der Patienten, die im Verlauf der Zulassungsstudien bis zur Studienwoche 52 als Todesfälle berichtet wurden. Die Analyse erfolgte für die Sicherheitspopulation (SAS), die Ergebnisse wurden als Sicherheitsendpunkt berichtet.
RM-493-022	Anzahl der Patienten, die im Verlauf der laufenden Nachbeobachtungsstudie bis zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen (V4) als Todesfälle berichtet wurden. Die Analyse erfolgte für die Sicherheitspopulation (SAS), die Ergebnisse wurden als Sicherheitsendpunkt berichtet.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	nein	ja	ja
RM-493-015	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Todesfälle als hoch eingestuft. (Tabelle 4-58).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Zulassungsstudie RM-493-012 mit 15 Patienten (pivotal + supplement) mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und 7 in der Analyse berücksichtigte Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 traten bis zur Studienwoche 52 bzw. bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Studienwoche 37 keine Todesfälle auf (Tabelle 4-59). In der Zulassungsstudie RM-493-015 mit 15 Patienten (pivotal + supplement) mit LEPR-Mangel Adipositas verstarb eine Patientin (6,7%) der pivotalen Kohorte im Verlauf der klinischen Studie. Nach Einschätzung des Prüfarztes stand die Todesursache in keinem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation. Die für die betroffene Patientin berichtete Todesursache war ein tödlicher Verkehrsunfall als Beifahrerin zur Studienwoche 35 (Studientag 251).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie – SAS Population	Pivotaler Kohorte n (%)	Gesamt ¹ n (%)
RM-493-012	N=10	N=15
RM-493-012	0	0
RM-493-015	N=11	N=15
RM-493-015	1 (9,1%)	1 (6,7%)
RM-493-022	N=7	N=7
RM-493-022	n.a.	0
Der Endpunkt Todesfälle wurde als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) Leading to Death berichtet. ¹ Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 35 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 29 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 14.3.1.6A [44]		

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Körpergewicht – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Die Datenerhebung zum Morbiditätsendpunkt Körpergewicht erfolgte in beiden Zulassungsstudien zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4), V2a (1); während der 10 wöchigen offenen Behandlungsphase: V3 (3), V4 (5), V5 (9); während der doppelblinden Placebo Behandlungsphase: V6 (13), V7 (17), V8 (21); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) sowie dem Studienvisit zum Studienende/-abbruch.</p> <p>Zu jedem Studienvisit wurde die Messung des Körpergewichtes 3-fach durchgeführt, erfolgte im Nüchternzustand, nach Blasentleerung und jeweils zur gleichen Tageszeit. Für die Messung waren die Patienten aufgefordert leichte Kleidung und keine Schuhe zu tragen.</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als die Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ sowie absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes dargestellt.</p>
RM-493-022	<p>Die Datenerhebung zum Endpunkt Körpergewicht erfolgte in der Nachbeobachtungsstudie analog zur Vorgehensweise in der Indexstudie RM-493-012 und für den vorliegenden Datenschnitt zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>V1 (1), V2 (13), V3 (25) und V4 (37).</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes dargestellt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	nein	ja	ja
RM-493-015	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Körpergewicht als hoch eingestuft (Tabelle 4-61).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 waren in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden die beiden folgenden Analysen des Körpergewichtes als primärer Studienendpunkt und als wesentlicher sekundärer Wirksamkeits-Endpunkt präspezifiziert [15]:

- Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion um mindestens 10% zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline für die FAS Population (primärer Studienendpunkt).
- Prozentuale Änderung des Körpergewichtes zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline für die DUS Population (sekundärer Studienendpunkt).

Ergänzend hierzu stuft der pU die folgende Analyse des Körpergewichtes ebenfalls als wesentlich ein:

- Änderung (Umkehrung) des Körpergewichtes während der 8-wöchigen placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase für die DUS Population (sekundärer Studienendpunkt).

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt sind in Tabelle 4-62 dargestellt, die Ergebnisse für die beiden als wesentlich eingestufte sekundäre Studienendpunkte zum Körpergewicht sind nachfolgend in Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt. Die Ergebnisse bestätigen übereinstimmend, daß:

- Setmelanotide zu einer nachhaltigen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Körpergewichtes führt,
- dieser Effekt umkehrbar ist, wenn die Behandlung mit Setmelanotide unterbrochen oder abgesetzt wird und
- die berichteten Ergebnisse mit den Ergebnissen zum Endpunkt Hunger korrespondieren (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$

Für den primären Studienendpunkt resultierte für die pivotale Kohorte der FAS Population in beiden Zulassungsstudien eine statistisch signifikante Anzahl Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$ zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline (Tabelle 4-62). Für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas mit 10 Patienten in RM-493-012 erreichten 8 (80%) [90% CI: 49,31; 96,3; $p < 0,0001$] eine Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$. Von den 11 Patienten der pivotalen Kohorte der FAS Population in Studie RM-493-015 erreichten 5 (45,5%) [90% CI: 19,96; 72,88]; $p < 0,0001$] eine Reduktion des Körpergewichtes um mindestens 10% zur Studienwoche 52 versus Baseline.

Hiermit übereinstimmend resultierte für die pivotale + supplement Kohorte der FAS Population in beiden Zulassungsstudien eine statistisch signifikante Anzahl Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$ versus Baseline (Tabelle 4-62). Für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas in RM-493-012 erreichten 12 (85,7%) von 14 ($p < 0,0001$) und für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas in RM-493-015 erreichten 8 (53,3%) von 15 Patienten ($p < 0,0001$) eine Reduktion des Körpergewichtes von mindestens 10%.

Tabelle 4-62: Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Primärer Endpunkt		RM-493-012			RM-493-015		
	Population	N	n (%) [90% CI]	p-Wert	N	n (%) [90% CI]	p-Wert
Pivotaler Kohorte							
Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$	FAS ³	10	8 (80,0%) [49,31; 96,32]	< 0,0001	11	5 (45,5%) [19,96; 72,88]	< 0,0001
Gesamt^{1,2}							
Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$	FAS ³	14	12 (85,7%) [61,46; 97,40]	< 0,0001	15	8 (53,3%) [30,00; 75,63]	< 0,0001
¹ Die Analyse berücksichtigte die Analyse vom 30. April 2020 mit 10 pivotalen und 4 supplement Patienten für Studie RM-493-012 und 11 pivotalen und 4 supplement Patienten für Studie RM-493-015 (CTD 2.5 clinical overview Tabelle 9) ² Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte. ³ FAS berücksichtigt alle Patienten mit mindestens einer Dosis Studienmedikation und Messung zur Baseline. Quelle: CSR RM-493-012, Tabellen 12, 13 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 11, 12 [31]							

Ergänzend zu den Angaben zum primären Endpunkt in Tabelle 4-62 enthält Tabelle 4-63 Angaben zur Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Schwellenwerten. Für die pivotale Kohorte der FAS Population in RM-493-012 mit 10 Patienten erreichten 8 (80%) Patienten eine Gewichtsreduktion von 20% und eine maximale Gewichtsreduktion von 35% wurde für einen Patient (10%) zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline berichtet. In der Studie RM-493-015 mit 11 Patienten der pivotalen

Kohorte des FAS Population erreichten 2 (18,2%) Patienten von insgesamt 11 Patienten eine Gewichtsreduktion von 20%, was gleichzeitig der maximal erreichten Gewichtsreduktion entsprach.

Tabelle 4-63: Anzahl Patienten mit unterschiedlichen Gewichtsreduktionen in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Anzahl Patienten mit Reduktion des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline n (%)	
RM-493-012 – pivotale Kohorte – FAS Population	Gesamt (N=10)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$	8 (80%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 15\%$	8 (80%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 20\%$	8 (80%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 25\%$	7 (70%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 30\%$	3 (30%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 35\%$	1 (10%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 40\%$	0
RM-493-015 – pivotale Kohorte – FAS Population	Gesamt (N=11)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 5\%$	6 (54,5%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$	5 (45,5%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 15\%$	5 (45,5%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 20\%$	2 (18,2%)
Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 25\%$	0
Quelle: CSR RM-493-012 [21]; CSR-493-015 [31]; RM-493-pool: Weight and BMI over time [45]; eigene Darstellung	

Absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes

Für die pivotale Kohorte der DUS Population in der Studie RM-493-012 resultierte eine Reduktion des mittleren Körpergewichtes (SD) von 114,97 kg (37,77 kg) zur Baseline auf 83,08kg (21,43 kg) zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-64). Die resultierende prozentuale Reduktion des mittleren Körpergewichtes war statistisch signifikant und betrug -25,39% [LS-mean: 90% CI: -28,80; -21,98; p <0,0001]. Hiermit vergleichbar resultierte für die pivotale Kohorte der DUS Population in der Studie RM-493-015 eine Reduktion des mittleren Körpergewichtes (SD) von 131,74 kg (32,61kg) zur Baseline auf 115,00 kg (29,60 kg) zur Studienwoche 52. Die resultierende prozentuale Reduktion des mittleren Körpergewichtes war statistisch signifikant und betrug -12,47% [LS-mean: 90% CI: -16,10; -8,83; p <0,0001].

Die korrespondierenden Ergebnisse für die pivotale + supplement Kohorte in beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-15 war gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Veränderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline (kg; %)				
Studie	N	n	Ergebnis zum Studiervisit	Prozentuale Veränderung
			Mean (SD); min, max	LS-mean [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – Pivotale Kohorte - DUS Population				
Baseline	9	9	114,97 (37,77); 55,87, 186,73	nicht zutreffend
Woche 52	9	9	83,08 (21,43); 54,52, 121,80	-25,39%; [-28,80; -21,98]; < .0001; -35,57, -2,41
RM-493-012 – Pivotale + supplement Kohorte - DUS Population				
Baseline	13	13	108,66 (36,66); 55,7, 186,7	nicht zutreffend
Woche 52	13	13	79,14 (22,98); 33,6, 121,8	-25,73%; [-28,49; -22,98]; <.0001; -39,6, -2,4
RM-493-015 – Pivotale Kohorte - DUS Population				
Baseline	7	7	131,74 (32,61); 89,37, 170,40	nicht zutreffend
Woche 52	7	7	115,00 (29,60); 81,70, 149,92	-12,47%; [-16,10; -8,83]; <.0001; -23,31, 0,09
RM-493-015 – Pivotale + supplement Kohorte - DUS Population				
Baseline	10	10	139,87 (37,91); 89,4, 208,7	nicht zutreffend
Woche 52	10	10	122,65 (35,02); 81,7, 184,3	-12,37% [-15,08; -9,66]; <.0001; -23,3, 0,1
Quelle: CSR RM-493-012, Tabellen 14, 15 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 13, 14 [31]				

Änderung (Umkehrung) des Körpergewichtes während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase

Für den vom pU ebenfalls als wesentlich eingestuft sekundären Endpunkt Änderung des Körpergewichtes während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase resultierte in beiden Zulassungsstudien für die pivotale Kohorte und die pivotal + supplement Kohorte der DUS Population ein statistisch signifikanter Anstieg des Körpergewichtes (Tabelle 4-65). Für Patienten in der Studie RM-493-012 resultierte ein inkrementeller Anstieg des mittleren Körpergewichtes (SD) um +8,52 kg (5,38) der statistisch signifikant war ($p=0,0029$). Diese Umkehr der initialen Gewichtsreduktion berücksichtigte die Änderung des mittleren Körpergewichtes (SD) während der aktiven Behandlungsphase von -3,0 kg (2,52) und Änderung des mittleren Körpergewichtes (SD) während der 4-wöchigen Placebo-Behandlungsphase von +5,52 kg (3,05). Ein Patient wurde wegen eines Verstoßes gegen die Behandlungssequenz während der Placebobehandlung von einer Berücksichtigung ausgeschlossen. Hiermit übereinstimmend resultierte für Patienten in der Studie RM-493-015 ein inkrementeller Anstieg des mittleren Körpergewichtes (SD) um +7,03 kg (3,35) der statistisch signifikant war ($p=0,0014$) und sich aus den Komponenten Änderung des mittleren Körpergewichtes (SD) während der aktiven Behandlungsphase von -2,06 (1,73) und Änderung des mittleren Körpergewichtes (SD) während der 4-wöchigen Placebo-Behandlungsphase von +4,97 kg (2,30) zusammensetzte. Die Ergebnisse waren für die Patienten in beiden Zulassungsstudien und für beide berücksichtigte Kohorten einheitlich und gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Die korrespondierenden Ergebnisse für die pivotale + supplement Kohorte in beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-15 war gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 4-65).

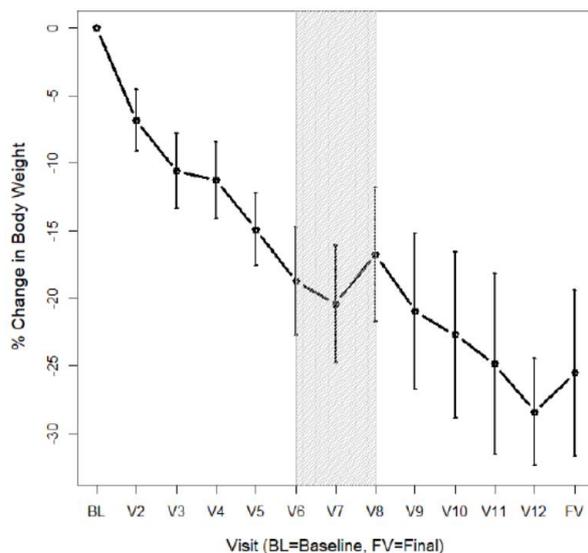
Tabelle 4-65: Änderung des Körpergewichtes während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Änderung (Umkehrung) des Körpergewichtes während der doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase						
Kohorte	Behandlung	N	n	Ergebnis zum Studienvisit	Veränderung (kg) versus Baseline	
				Mean (SD); min, max	Mean (SD) [90% CI]; p-Wert; min, max	
RM-493-012 – DUS Population						
Pivotal	Active	9	8	-3,00 (2,52); -6,40; 0,54	nicht zutreffend	
	Placebo	9	8	5,52 (3,05); 1,53; 10,50	8,52 (5,38); [4,91; 12,12]; 0.0029; 1,20, 16,90	
Gesamt ¹	Active	13	11	-2,8 (2,41); -6; 1	nicht zutreffend	
	Placebo	13	11	6,2 (3,87); 2; 15	9,0 (5,20); [6,14; 11,81]; 0.0002; 1; 17	
RM-493-015 – DUS Population						
Pivotal	Active	9	7	-2,06 (1,73); -4,15; 1,05	nicht zutreffend	
	Placebo	9	7	4,97 (2,30); 2,85; 9,03	7,03 (3,35); [4,57; 9,50]; 0.0014; 1,85; 12,67	
Gesamt ¹	Active	9	9	-1,2 (3,04); -4; 6	nicht zutreffend	
	Placebo	9	9	4,9 (2,82); 1; 9	6,1 (5,26); [2,82; 9,35]; 0.0085; 5; 13	

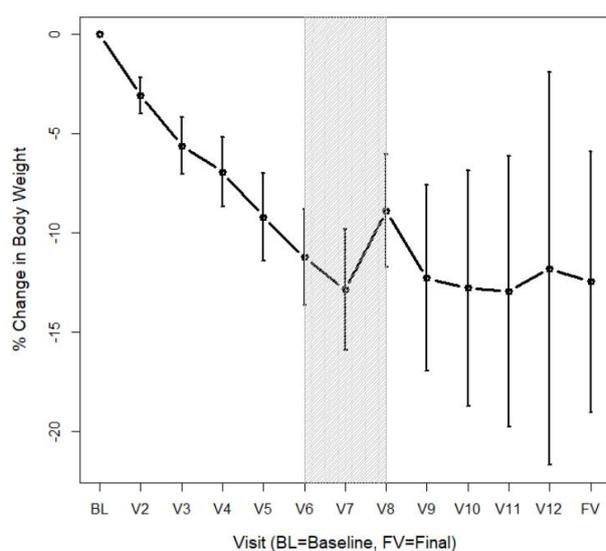
Quellen: CSR RM-493-012, Tabellen 22, 23 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 21, 22 [31]
¹ Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte

Abbildung 5: Zeitverlauf der Änderung des Körpergewichtes während der Placebo Behandlungsphase in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

a. RM-493-012



b. RM-493-015



Quelle: a: CSR RM-493-012, Abbildung 5 [21]; b: CSR RM-493-015, Abbildung 5 [31]

Die in Abbildung 5 vorgelegte graphische Darstellung der prozentualen Änderung des mittleren Körpergewichtes ergänzt die vorgenannten Nachweise und bestätigt gleichzeitig eine kontinuierliche Reduktion des Körpergewichtes bis zum Ende der initialen 10 wöchigen offenen Behandlungsphase mit Setmelanotide. Für Patienten in RM-493-012 betrug die bis zu diesem Zeitpunkt erreichte Gewichtsreduktion ca. -20 %, für Patienten in RM-493-015 ca. -12%. Der erzielte Behandlungseffekt wurde in der anschließenden verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer (Studienvisits V6 bis V8) teilweise umgekehrt, woraus ein Anstieg des Körpergewichtes für Patienten in beiden untersuchten Patientengruppen resultierte. Eine Fortsetzung der Behandlung mit Setmelanotide ab V8 bis zum Studienende nach 52 Wochen (V12) führte zu einer fortgesetzten Reduktion des Körpergewichtes, die in ihrem Ausmaß für Patienten in Studie RM-493-012 deutlich über das, bis V6 erreichte Ausmaß hinausging.

Absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes in der Nachbeobachtungsstudie

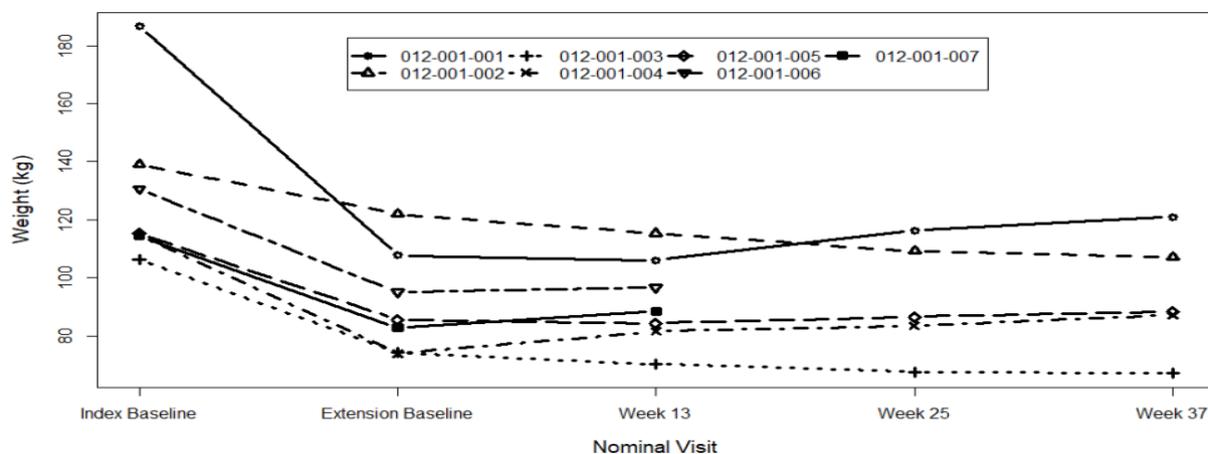
Die Ergebnisse für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bestätigten, dass die zur Studienwoche 52 der Indexstudie RM-493-022 erzielte Gewichtsreduktion auch weiterhin bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 37 (V4) erhalten blieb (Tabelle 4-66). Für die in der Analyse berücksichtigten 7 Patienten betrug das mittlere Körpergewicht (SD) 129,59 kg (27,55 kg) zur Baseline der Indexstudie und 91,56 kg (17,90 kg) zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie, was einer Reduktion des Körpergewichtes von ca. 38 kg entsprach. Zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen der Nachbeobachtungsstudie mit 5 in der Analyse berücksichtigten Patienten resultierte eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren absoluten Körpergewichtes versus Baseline der Indexstudie um -38,28 kg [LS-mean: 90% CI: -58,27; -18,29]. Im Gegensatz hierzu war die Änderung des Körpergewichtes zum Datenschnitt nach 37 Wochen mit +1,48 kg [LS-mean: 90% CI: -14,02; 16,98]) nur geringfügig und bestätigte den Erhalt der erzielten Gewichtsreduktion.

Dieses Ergebnis wird auch durch die Darstellung der patientenindividuellen Veränderung des Körpergewichtes in Studie RM-493-022 für den Zeitraum ab Baseline der Indexstudie bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 13 (n=7) und Woche 37 (n=5) bestätigt (Abbildung 6). Für jeden in der Analyse berücksichtigten Patienten resultierte eine deutliche Reduktion des Körpergewichtes im Verlauf der Indexstudie RM-493-012 bis zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie und anschließende Beibehaltung der erreichten Gewichtsreduktion für alle Patienten bis zur Studienwoche 13 (n=7) bzw. bis zur Studienwoche Woche 37 (n=5) der Nachbeobachtungsstudie.

Tabelle 4-66: Änderung des Körpergewichtes in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

Körpergewicht (kg) zum Studiervisit versus Baseline						
Studie	N	n	Ergebnis zum Studiervisit		Veränderung (kg) versus Baseline	
RM-493-022			Mean (SD); [90% CI]; min, max		Mean (SD) [90% CI] min, max	
Änderung gegenüber der Baseline der Index-Studie						
Baseline	7	7	129,59 (27,55)	[104,10; 155,07]	106,3, 186,7	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	91,77 (15,37);	[77,56; 105,98];	70,2, 115,3	-37,81 (19,42); [-55,78; -19,85]; -80,7, -23,8
Woche 25	7	5	92,60 (19,92);	[67,87; 117,33];	67,5, 116,3	-39,80 (17,55); [-61,60; -18,00]; -70,4, -28,7
Woche 37	7	5	94,12 (20,62);	[68,52; 119,72];	67,1, 121,0	-38,28 (16,10); [-58,27; -18,29]; -65,7, -26,9
Änderung gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungsstudie						
Baseline	7	7	91,56 (17,90);	[75,01; 108,11];	73,9, 121,9	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	91,77 (15,37);	[77,56; 105,98];	70,2, 115,3	+0,21 (5,12); [-4,52; 4,95]; -6,6, 7,6
Woche 25	7	5	92,60 (19,92);	[67,87; 117,33];	67,5, 116,3	-0,04 (9,66); [12,03; 11,95]; -12,7, 9,6
Woche 37	7	5	94,12 (20,62);	[68,52; 119,72];	67,1, 121,0	+1,48 (12,48); [-14,02; 16,98]; -14,9, 13,3
Quellen: CSR RM-493-022, Tabelle 7 [40]						

Abbildung 6: Zeitverlauf der Änderung des Körpergewichtes in der Nachbeobachtungsstudie je Patient – weitere Untersuchungen



Quelle: CSR RM-493-022, Abbildung 2 [40]

Körpergewicht – Post hoc Analyse

Eine ergänzende, post-hoc durchgeführte Analyse [Clement 2022] von allen 28 in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 eingeschlossenen Patienten (n=13: < 18 Jahre; n=15: ≥ 18 Jahre), die Setmelanotide über einen Zeitraum von 24 Monaten (n=21) oder 36 Monaten (n=15) erhalten hatten, bestätigte den Langzeiteffekt von Setmelanotide auf das Körpergewicht (Tabelle 4-67). Zum Zeitpunkt der Baseline der Indexstudie betrug das mittlere (SD) Körpergewicht für Patienten ≥18 Jahre (n=15) 147,7 kg (28,7). Nach 24 und 36 Monaten

Behandlung mit Setmelanotide resultierte eine mittlere (SD) Änderung des Körpergewichtes gegenüber der Baseline der Indexstudie um -16,7% (16,2) zum Datenschnitt nach 24 Monaten mit 10 in der Analyse berücksichtigten Patienten und von -13,5% (15,9) zum Datenschnitt nach 36 Monaten mit 8 in der Analyse berücksichtigten Patienten. Während dem betrachteten Behandlungszeitraum traten keine neuen unerwünschten Ereignisse auf. Ein Patient beendete die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ohne Bezug zur Studienmedikation.

Tabelle 4-67: Änderung des Körpergewichtes über 24 und 36 Monate in der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen

Prozentuale Änderung des Körpergewichtes für Patienten ≥ 18 Jahre nach 24 und 36 Monaten versus Baseline				
Patienten	N	n	Zeitpunkt	Gewicht; mean (SD)
Patienten ≥ 18 Jahre	15	15	Baseline Indexstudien ¹	147,7 kg (28,7)
Änderung gegenüber der Baseline der Indexstudie				
Patienten ≥ 18 Jahre	15	10	24 Monate	-16,7% (16,2)
Patienten ≥ 18 Jahre	15	8	36 Monate	-13,5% (15,9)
Clement 2022 [57] Alle Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-biallelischem Mangel (Datenschnitt 29. Oktober 2021). ¹ Patienten in RM-493-022 aus den Indexstudien RM-493-012 und RM-493-014				

Die Gesamtheit der verfügbaren Analysen zum Endpunkt Körpergewicht bestätigen übereinstimmend, dass Setmelanotide eine patientenrelevante Reduktion des Körpergewichtes von Patienten im Anwendungsgebiet bewirkt, die umfassend und andauernd ist und nicht auf einzelne Patienten-Kohorten, Patienten-Populationen oder Ausprägungen des Endpunktes begrenzt ist. Auch ist der beobachtete Effekt von Setmelanotide gleichgerichtet für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas. Die Wirkung von Setmelanotide auf das Körpergewicht als patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet ist daher umfassend und die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse ist als gering einzustufen, da die berichteten Ergebnisse in ihrer Aussage über alle Analysen hinweg gleichgerichtet waren.

4.3.2.3.3 Morbidität: Body-Mass-Index – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt BMI und BMIz – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Die für die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erforderliche Messung des Körpergewichtes in beiden Zulassungsstudien erfolgte zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4), V2a (1); während der 10 wöchigen offenen Behandlungsphase: V3 (3), V4 (5), V5 (9); während der doppelblinden Placebo Behandlungsphase: V6 (13), V7 (17), V8 (21); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) sowie dem Studienvisit zum Studienende/-abbruch.</p> <p>Die Messung des Körpergewichtes wurde zu jedem Studienvisit 3-fach durchgeführt und erfolgte im Nüchternzustand, nach Blasenentleerung und jeweils zur gleichen Tageszeit. Für die Messung waren die Patienten aufgefordert leichte Kleidung zu tragen und keine Schuhe.</p> <p>Die erforderliche Messung der Körpergröße erfolgte während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4); während der doppelblinden Placebo Behandlungsphase: V6 (13); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V9 (27), V11 (39) und V13 (53) sowie dem Studienvisit zum Studienende oder Studienabbruch.</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgte durch qualifiziertes Studienpersonal für Patienten < 18 Jahre zu den definierten Studienvisits und für Patienten > 18 Jahre während der Screeningphase mittels eines montierten Stadiometers, das innerhalb 4 Stunden vor Messung kalibriert worden war. Die Messung wurde 3-fach durchgeführt und erfolgte ohne Socken, Schuhe oder Hut.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes dargestellt</p> <p>Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zum relevanten Studienvisit bestimmten Körpergewichtes (kg) und dem Quadrat der Körperoberfläche. Die Bestimmung des Endpunktes BMI war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline. Der Endpunkt war präspezifiziert als ein explorativer Endpunkt, die Berechnung erfolgte für die DUS Population.</p> <p>Zusätzlich zum BMI wurde für pädiatrische Patienten der pivotalen Kohorte der Body mass index z-score (BMI z-score) bestimmt.</p>
RM-493-022	<p>Die für den Endpunkt erforderliche Datenerhebung von Körpergewicht und Körpergröße erfolgte analog zur Vorgehensweise in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 und für den vorliegenden Datenschnitt V4 (37) zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>Körpergewicht: V1 (1), V2 (13), V3 (25) und V4 (37);</p> <p>Körpergröße: V1 (1), V2 (13), V3 (25) und V4 (37);</p> <p>Die Bestimmung des Endpunktes BMI war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zum verfügbaren Studienvisit versus Baseline der Indexstudie RM-493-012 und der Baseline der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-69: Verzerrungspotentials Endpunkt BMI und BMI-z – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	nein	ja	ja
RM-493-015	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt BMI als hoch eingestuft (Tabelle 4-69).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Absolute und prozentuale Änderung des Body-Mass-Index (BMI)

Für den explorativen Endpunkt BMI resultierte für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-012 (Tabelle 4-70) eine Änderung des mittleren BMI (SD) von 39,98 kg/m² (8,31) zur Baseline auf 27,76 kg/m² (5,38) zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-70). Dies entspricht einer prozentualen Änderung des BMI von -27,71% [LS-mean; 90% CI: -31,71; -23,71; p < 0.0001. Hiermit vergleichbar resultierte für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-015 eine Änderung des mittleren BMI (SD) von 47,46 kg/m² (11,76) zur Baseline auf 38,79 kg/m² (9,48) zur Studienwoche 52. Dies entspricht einer prozentualen Änderung des BMI um -13,22% [LS-mean; 90% CI: -16,88; -9,56; p < 0.001] für die pivotale Kohorte. Die Ergebnisse zum Endpunkt BMI sind für pivotale und die pivotale + supplement Kohorte in beiden Zulassungsstudien gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und jeweils statistisch signifikant.

Tabelle 4-70: Absolute und relative Änderung des BMI in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Body Mass Index (kg/m ²) – prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline					
Kohorte	Studienvisit	N	n	Ergebnis zum Studienvisit	Veränderung versus Baseline (%)
				Mean (SD); min, max	LS mean; [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	9	9	38,98 (8,31); 26,57, 49,88	nicht zutreffend
	Woche 52	9	9	27,76 (5,38); 21,31, 38,18	-27,71%; [-31,71; -23,71]; < .0001; -40,43, -7,08
Gesamt ¹	Baseline	13	13	37,80 (7,68); 26,6, 49,9	nicht zutreffend
	Woche 52	13	11	27,57 (4,88); 21,3, 38,2	-27,4%; [-30,60; -24,29]; < .0001; -40,4, -7,2
RM-493-015 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	7	7	47,46 (11,76); 35,79, 64,61	nicht zutreffend
	Woche 52	7	6	38,79 (9,48); 27,94, 52,80	-13,22%; [-16,88; -9,56]; < .0001; -24,23, -1,17
Gesamt ¹	Baseline	10	10	51,24 (13,47); 35,8, 69,7	nicht zutreffend
	Woche 52	10	7	38,02 (8,90); 27,9, 52,8	-14,0%; [-16,80; -11,20]; < .0001; -24,2, -1,3
¹ Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte					
Quellen: CSR RM-493-012, Tabellen 28, 29 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 14.2.1.2.7-D, AD [35]					

Absolute und prozentuale Änderung des BMI in der Nachbeobachtungsstudie

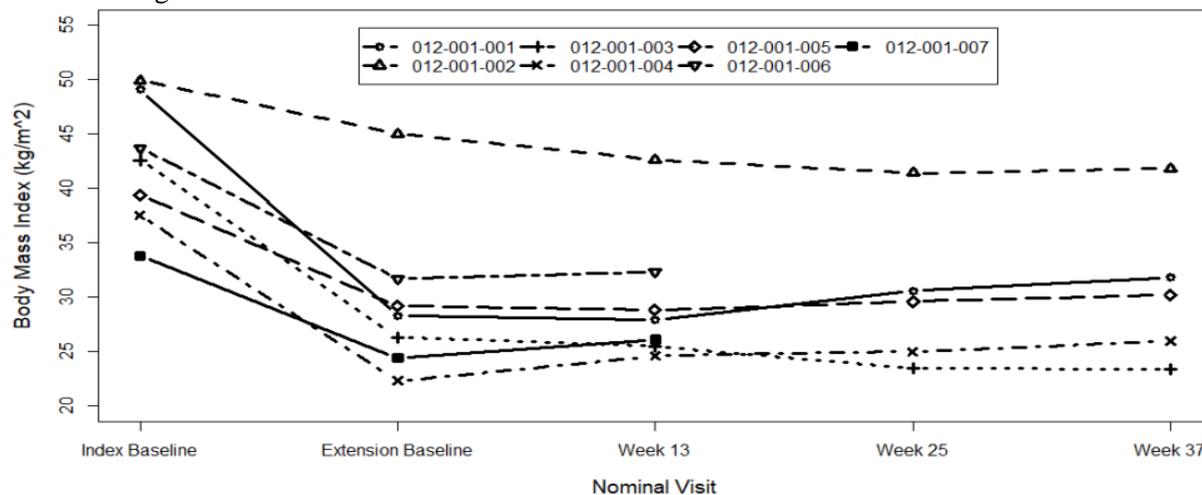
Die Ergebnisse aus der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bestätigten die bereits für die Indexstudie RM-493-022 bis zum Studienende nach 52 Wochen berichtete Reduktion des BMI (Tabelle 4-71). Für die in der Analyse berücksichtigten 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas betrug der mittlere BMI (SD) zur Baseline der Indexstudie 42,29 kg/m² (5,91) und zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie 29,60 kg/m² (7,47). Zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen der Nachbeobachtungsstudie mit 5 in der Analyse berücksichtigten Patienten resultierte eine statistisch signifikante mittlere Änderung (SD) des BMI von -30,11% (11,05%) gegenüber der Baseline der Indexstudie und eine nicht signifikante mittlere Änderung (SD) von +2,85% (11,95%) gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungsstudie. Vergleichbar den Ergebnissen zum Körpergewicht bestätigten die Ergebnisse für den BMI, dass die für die Indexstudie von 52 Wochen Dauer berichtete Reduktion des BMI langfristig erhalten blieb.

Dieses Ergebnis wurde auch durch die Darstellung der Veränderung des BMI für einzelne Patienten in Studie RM-493-022 für den Zeitraum ab Baseline der Indexstudie bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 13 (n=7) und Woche 37 (n=5) bestätigt (Abbildung 7). Für jeden in der Analyse berücksichtigten Patienten resultierte eine deutliche Reduktion des BMI im Verlauf der Indexstudie RM-493-012 bis zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie und Beibehaltung der erzielten Reduktion des BMI für alle Patienten bis zur Studienwoche 13 (n=7) bzw. bis zur Studienwoche Woche 37 (n=5) der Nachbeobachtungsstudie.

Tabelle 4-71: Absolute und relative Änderung des BMI in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

Body Mass Index (kg/m ²) zum jeweiligen Studienvisit versus Baseline – prozentuale Veränderung				
Studie	Ergebnis zum Studienvisit			Veränderung (%) versus Baseline
RM-493-022	N	n	Mean (SD); [95% CI]; min, max	Mean (SD); [95% CI]; min, max
Änderung während der Nachbeobachtungsstudie gegenüber der Baseline der Index-Studie				
Baseline	7	7	42,29 (5,91); [36,82; 47,75]; 33,8, 49,9	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	29,69 (6,24); [23,91; 35,46]; 24,6, 42,6	-29,73 (10,07); [-39,05; -20,42]; -43,18, -14,63
Woche 25	7	5	30,02 (7,03); [21,29; 38,75]; 23,5, 41,4	-31,55 (10,87); [-45,05; -18,06]; -44,84, -17,03
Woche 37	7	5	30,64 (7,07); [21,86; 39,42]; 23,4, 41,8	-30,11 (11,05); [-43,84; -16,39]; -45,07, -16,23
Änderung während der Nachbeobachtungsstudie gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungsstudie				
Baseline	7	7	29,60 (7,47); [22,69; 36,51]; 22,3, 45,0	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	29,69 (6,24); [23,91; 35,46]; 24,6, 42,6	1,15 (5,64); [-4,07; 6,36]; 5,33, 10,31
Woche 25	7	5	30,02 (7,03); [21,29; 38,75]; 23,5, 41,4	0,59 (9,88); [-11,67; 12,85]; -10,65, 12,11
Woche 37	7	5	30,64 (7,07); [21,86; 39,42]; 23,4, 41,8	2,85 (11,95); [-11,99; 17,69]; -11,03, 16,59
Quellen: CSR RM-493-022, Tabelle 9 [40]				

Abbildung 7: Zeitverlauf der Änderung des BMI je Patient in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen



Quelle CSR RM-493-022, Abbildung 4 [40]

Eine ergänzende Analyse des Datenschnitts vom 29. Oktober 2021 [45] mit Patienten aus Studie RM-493-011 (n=5), Studie RM-493-012 (n=14) und Studie RM-493-015 (n=15) bestätigte die vorgenannten Ergebnisse zum Langzeiteffekt von Setmelanotide für den Endpunkt BMI für einen Behandlungszeitraum von 2 oder 3 Jahren (Tabelle 4-72). Von den 14 Patienten aus Studie RM-493-012 waren für 13 Patienten 2-Jahres-Daten und für 8 Patienten 3-Jahres-Daten verfügbar. Von den 15 Patienten aus Studie RM-493-015 waren für 13 Patienten 2-Jahres-Daten und für 7 Patienten 3-Jahres-Daten verfügbar. Die individuelle Behandlungsdauer der in der

Analyse berücksichtigten Patienten reichte in der Studie RM-493-012 von 100 Tagen (Minimum) bis 1.704 Tage (Maximum) und in der Studie RM-493-015 von 57 Tagen (Minimum) bis 1.305 (Maximum).

Für alle in der Analyse berücksichtigte 14 (100%) Patienten aus der Studie RM-493-012 mit einem Ergebnis zum Studienende nach 52 Wochen ergab sich eine Reduktion des BMI gegenüber der Baseline der Indexstudie. Hiermit übereinstimmend wurde für alle berücksichtigte Patienten zum last visit eine bestätigende Reduktion des BMI gegenüber der Baseline berichtet. Diese Reduktion betrug im Minimum $-0,2 \text{ kg/m}^2$ (Patient 012-006-001; Behandlungsdauer 1.249 Tage) und im Maximum $-21,3 \text{ kg/m}^2$ (Patient 012-001-006; Behandlungsdauer 1.495 Tage). Für 7 (50%) der 14 Patienten in Studie RM-493-012 setzte sich die Reduktion des BMI auch nach dem Ende der Zulassungsstudie fort, während dies für 5 Patienten (35,7%) nicht der Fall war.

Hiermit vergleichbar resultierte für alle 13 (86,7%) Patienten aus der Studie RM-493-015 mit einem Ergebnis zum Studienende nach 52 Wochen eine Reduktion des BMI gegenüber der Baseline der Indexstudie. Für 11 (73,3%) Patienten resultierte eine Reduktion und für 4 (26,7%) resultierte ein Anstieg des BMI zum last visit gegenüber dem Messwert zur Baseline der Indexstudie. Für die 4 Patienten mit einem Anstieg des BMI im betrachteten Analysezeitraum resultierte eine Änderung des BMI die im Minimum von $+1,6 \text{ kg/m}^2$ (Patient 015-003-003; Behandlungsdauer 1.196 Tage) bis $+7,1 \text{ kg/m}^2$ (Patient 015-003-001; Behandlungsdauer 1.196 Tage) reichte. Für die 11 Patienten mit einer Reduktion des BMI im betrachteten Analysezeitraum resultierte eine Spanne der Änderung des BMI die im Minimum von $-0,4 \text{ kg/m}^2$ (Patient 015-004-001; Behandlungsdauer 415) bis $-22,0 \text{ kg/m}^2$ (Patient 015-007-002; Behandlungsdauer 1.009 Tage) reichte.

Bei Anwendung der gültigen WHO Klassifikation der BMI Schweregrade [92] und der in Tabelle 4-72 berichteten patientenindividuellen Änderung des BMI zum letzten Studienvisit versus Baseline der Indexstudie ergab sich für 10 (71,4%) Patienten in Studie RM-493-012 eine nachhaltige Verbesserung des BMI Schweregrades während für 4 (28,6%) Patienten die Reduktion des BMI nicht zu einer Änderung des BMI Schweregrades führte (Abbildung 8). Insgesamt verbesserten sich 5 Patienten um einen BMI Schweregrad und weitere 5 Patienten um mindestens zwei BMI Schweregrade. Hiermit korrespondierend resultierte für 6 (40%) Patienten der Patienten in Studie RM-493-015 eine Verbesserung des BMI Schweregrades während für 9 (60%) Patienten der BMI Schweregrad unverändert blieb. Insgesamt verbesserten sich 4 Patienten um einen BMI Schweregrad und 2 Patienten um zwei BMI Schweregrade.

Tabelle 4-72: Änderung des BMI je Patient in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen

Änderung des BMI je Patient zur Studienwoche 52, zum Datenschnitt nach 2 Jahren, 3 Jahren und dem letzten verfügbaren Studienvist versus Baseline der Indexstudie								
Datenschnitt 29. Oktober 2021				BMI (kg/m²)				
Patient	Alter¹	Behandlung²	Baseline³	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	Last visit	Differenz⁴
RM-493-012 - FAS Population								
012-001-001	26	1.704	49,1	31,4	31,3	32,6	28,4	-20,7
012-001-002	16	1.647	49,9	36,4	41,8	40,0	42,5	-7,4
012-001-003	15	1.633	42,6	28,0	23,6	24,5	25,8	-16,8
012-001-004	16	1.598	37,5	21,1	29,5	22,2	22,5	-15,0
012-001-005	20	1.593	39,4	30,4	30,3	27,7	30,1	-9,3
012-001-006	17	1.495	43,7	31,7	31,0	24,1	22,4	-21,3
012-001-007	22	1.410	33,8	24,7	28,4	27,5	26,1	-7,7
012-003-001	30	100	53,3	52,7	n.v.	n.v.	52,7	-0,6
012-003-002	29	879	42,1	26,4	24,8	n.v.	23,7	-18,4
012-004-001	11	592	28,4	21,3	n.v.	n.v.	21,4	-7,0
012-006-001	11	1.249	26,6	24,7	23,1	26,2	26,2	-0,2
012-007-002	7	637	27,2	23,3	n.v.	n.v.	22,9	-4,3
012-008-001	11	978	36,8	29,7	32,0	n.v.	34,2	-2,6
012-008-002	10	1.116	34,4	26,0	27,8	n.v.	24,6	-9,8
RM-493-015 – FAS Population								
015-001-001	13	1.299	43,7	33,1	30,0	34,1	35,2	-8,5
015-001-002	31	1.299	35,8	27,9	29,9	29,8	29,7	-6,1
015-001-003	23	1.236	61,8	52,8	57,7	59,0	60,4	-1,4
015-001-004	8	760	28,1	22,6	23,7	n.v.	23,7	-4,4
015-002-001	37	250	64,6	n.v.	n.v.	n.v.	53,8	-10,8
015-002-003	36	1.305	38,5	33,4	32,5	33,7	34,0	-4,5
015-002-004	25	1.234	60,2	58,7	61,3	61,3	62,4	+2,2
015-002-005	25	57	52,3	n.v.	n.v.	n.v.	51,6	-0,7
015-003-001	20	1.196	49,5	47,4	55,0	52,8	56,5	+7,1
015-003-002	13	1.196	40,4	35,0	44,4	45,3	45,3	+4,9
015-003-003	15	1.196	36,3	36,0	39,5	n.v.	37,9	+1,6
015-004-001	23	415	46,6	44,8	n.v.	n.v.	46,2	-0,4
015-007-002	23	1.009	69,7	57,4	49,9	n.v.	47,7	-22,0
015-007-003	13	976	42,4	33,4	32,7	n.v.	38,6	-3,8
015-008-001	20	482	68,1	49,4	n.v.	n.v.	50,7	-17,4
¹ Alter bei Einschluss in die Indexstudie; ² Behandlungsdauer (Tage) während der Zulassungsstudie und Nachbeobachtungsphase; ³ Baseline der Indexstudie; ⁴ Differenz BMI (kg/m ²) zwischen Last Visit versus Baseline Quelle: CSR RM-493-012 [21]; CSR-493-015 [31]; RM-493-pool: Weight and BMI over time [45]; eigene Darstellung								

Abbildung 8: Änderung der BMI Schweregrad-Kategorie je Patient in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

RM-493-012, RM-493-015 Datenschnitt 29. Oktober 2021		BMI (kg/m ²) zum "Last Visit"				
FAS Population		≥ 40	≥ 35 - < 40	≥ 30 - < 35	< 30	Gesamt
BMI (kg/m ²) zur Baseline der Indexstudie	≥ 40	POMC: 2 LEPR: 10	POMC: 1 LEPR: 2	POMC: 1 LEPR: 1	POMC: 4	21
	≥ 35 - < 40		LEPR: 1	POMC: 2 LEPR: 2	POMC: 1 LEPR: 1	7
	≥ 30 - < 35				POMC: 2	2
	< 30				POMC: 2 LEPR: 1	3
	Gesamt	12	4	6	11	33

BMI Klassifikation nach WHO [92]; Präadipös: BMI < 30 kg/m²; Adipositas Stufe I (erhöht): BMI ≥ 30 - < 35 kg/m²; Adipositas Stufe II (hoch): ≥ 35 - < 40 kg/m²; Adipositas Stufe III (sehr hoch): BMI ≥ 40 kg/m². Farbkodierung (Vergleich Studienwoche 52 versus Baseline): grün: Verbesserung um mindestens eine Stufe; grau: keine Änderung; rot: Verschlechterung um mindestens eine Stufe.

Quelle: Rhythm, eigene Darstellung

Post hoc Analyse: BMI-z

Eine ergänzende, durchgeführte Analyse der Änderung des BMI-z für 14 Patienten (Kinder und Heranwachsende unter 18 Jahren) aus den Studien RM-493-012 (n=9) und RM-493-015 (n=4) bestätigte die zuvor berichteten Ergebnisse zum Langzeiteffekt von Setmelanotide. Vergleichbar den Ergebnissen in Tabelle 4-72 resultierte auf Ebene der einzelnen Patienten mit auswertbaren Ergebnissen zur Studienwoche 52 versus Baseline in RM-493-012 (n=9) und RM-493-015 (n=4) eine Reduktion des BMI-z (Tabelle 4-73). Für Patienten in Studie RM-493-012 mit 9 Patienten betrug die minimale Änderung des BMI-z -0,57 und die maximale Änderung -2,89 sowie -0,12 im Minimum und -0,81 im Maximum für Patienten in Studie RM-493-015.

Eine ergänzende, post-hoc durchgeführte gepoolte Analyse [53] von 28 in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 eingeschlossenen Patienten (n=13 < 18 Jahre; n=15 ≥ 18 Jahre), welche Setmelanotide über einen Zeitraum von 24 Monaten (n=21) oder 36 Monaten (n=15) erhalten hatten, bestätigten die klinische Relevanz des Langzeiteffekt von Setmelanotide (Tabelle 4-74). Zum Zeitpunkt der Baseline der Indexstudie betrug der der mittlere (SD) BMI für alle Patienten (n=28) 44,9 kg/m² (11,8) und der mittlere BMI-z Score in Patienten < 18 Jahre betrug 3,6 (0,4). Nach 24 und 36 Monaten Behandlung mit Setmelanotide resultierte eine mittlere (SD) Änderung des BMI um -16,7% (16,0; n=21) und -17,5 (20,5; n=15) und um -0,94 (0,95; n=10) und -0,73 (1,41; n=4) für den BMI-z für Patienten < 18 Jahre.

Tabelle 4-73: Änderung des BMI-z je Patient in Zulassungsstudien - weitere Untersuchungen

Absolute und relative Änderung des BMI-z je Patient < 18 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline				
Patient	Alter¹	Baseline	Woche 52	Änderung kg/m (%)
RM-493-012 – DUS Population				
012-001-002	16	4,11	3,21	-0,90
012-001-003	15	3,68	1,59	-2,09
012-001-004	16	3,27	0,29	-2,98
012-001-006	17	3,75	2,30	-1,45
012-004-001	11	2,64	0,92	-1,72
012-006-001	11	2,66	2,09	-0,57
012-007-002	7	4,21	2,20	-2,01
012-008-001	11	3,62	2,60	-1,02
012-008-002	10	3,69	2,39	-1,30
RM-493-015 – DUS Population				
015-001-001	13	3,79	2,96	-0,83
015-001-004	8	3,30	2,20	-1,10
015-003-002	13	3,57	3,02	-0,55
015-003-003	15	3,06	2,96	-0,10
015-007-003	13	3,73	3,01	-0,72
¹ Alter bei Studieneinschluss Quelle: CSR RM-493-012 [21]; CSR-493-015 [31]; RM-493-pool: Weight and BMI over time [45]; eigene Darstellung				

Tabelle 4-74: Änderung des BMI und BMI-z über 24 und 36 Monate in der Nachbeobachtungsstudie - weitere Untersuchungen

Prozentuale Änderung des BMI und BMI-z für Patienten < 18 Jahre nach 24 und 36 Monaten versus Baseline					
Patienten	N	n	Zeitpunkt	BMI mean (SD)	BMI-z mean (SD)
Alle Patienten ¹	28	28	Baseline Indexstudie	44,9 kg/m ² (11,8)	n.v.
Patienten < 18 Jahre	13	13	Baseline Indexstudie	n.v.	3,6 (0,4)
Prozentuale Änderung gegenüber Baseline der Indexstudie					
Alle Patienten	28	21	24 Monate	-16,7% (16,0)	n.v.
Alle Patienten	28	15	36 Monate	-17,5% (20,5)	
Patienten < 18 Jahre	13	10	24 Monate		-0,94 (0,95)
Patienten < 18 Jahre	13	4	36 Monate		-0,73 (1,41)
Berücksichtigt Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-biallelischem Mangel ≥ 6 Jahre in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Alle berücksichtigten Patienten hatten die zugrundeliegenden Indexstudie erfolgreich beendet. Datenschnitt 29. Oktober 2021. Quelle: Clement 2022 [57]					

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Hüftumfang – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Die Datenerhebung zum Morbiditätsendpunkt Hüftumfang erfolgte in beiden Zulassungsstudien zu folgenden Studienvsits (Studienwoche):</p> <p>während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4), V2a (1); während der 10 wöchigen offenen Behandlungsphase: V3 (3), V4 (5), V5 (9); während der doppelblinden Placebo Behandlungsphase: V6 (13), V7 (17), V8 (21); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) sowie dem Studienvsits zum Studienende/-abbruch. Die Häufigkeit und Abfolge der Datenerhebung folgt der Datenerhebung zum Endpunkt Körpergewicht.</p> <p>Die Messung des Hüftumfangs erfolgte unter Beachtung der Kriterien des US National Heart Lung and Blood Institute (2000 NHLBI) und wurde sofern möglich immer vom gleichen Mitarbeiter des Prüfzentrums durchgeführt, um das Risiko von Variabilität zwischen den durchgeführten Messungen zu minimieren. Die Messung sollte nüchtern erfolgen und nach Möglichkeit zur gleichen Tageszeit, die Patienten sollten leichte Kleidung tragen und ihre Blase entleert haben. Abweichend von der Messung des Körpergewichts erfolgte lediglich eine Messung zu jedem Studienvsits.</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Hüftumfangs dargestellt.</p>
RM-493-022	<p>Die Datenerhebung zum Endpunkt Hüftumfang erfolgte in der Nachbeobachtungsstudie analog zur Vorgehensweise in der Indexstudie RM-493-012 und für den vorliegenden Datenschnitt zu folgenden Studienvsits (Studienwoche):</p> <p>V1 (1), V2 (13), V3 (25) und V4 (37).</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes dargestellt.</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Hüftumfangs dargestellt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-76: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	nein	ja	ja
RM-493-015	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Hüftumfang als hoch eingestuft (Tabelle 4-76).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Patienten der pivotalen Kohorte der DUS Population in Studie RM-493-12 resultierte eine Reduktion des mittleren Hüftumfangs um -18,31 cm, für die Patienten der pivotalen+supplement Kohorte betrug die Reduktion des Hüftumfangs -18,10 cm (Tabelle 4-77). Die Reduktion des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline war für beide in den Analysen berücksichtigte Kohorten statistisch signifikant ($p < 0,001$). Hiermit vergleichbar resultierte für die Patienten der pivotalen und der pivotalen+supplement Kohorte der DUS Population in der Studie RM-493-015 eine Reduktion des Hüftumfangs um -8,84 cm und -8,90 cm. Die Reduktion des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline war für beide in den Analysen berücksichtigte Kohorten statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Tabelle 4-77: Absolute und relative Änderung des Hüftumfangs in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Veränderung des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline – absolute Änderung (cm)					
		Ergebnis zum Studienvisit			Veränderung versus Baseline (cm)
		N	n	Mean (SD); min, max	LS-mean; [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	9	9	118,89 (17,57); 86,0, 150,0	nicht zutreffend
	Woche 52	9	9	100,50 (12,43); 81,0, 121,0	-18,31; [-22,35; -14,26]; < .0001; -29,0, -1,5
Gesamt ¹	Baseline	13	13	115,48 (17,92); 86,0, 150,0	nicht zutreffend
	Woche 52	13	11	99,06 (11,57); 81,0, 121,0	-18,1; [-21,27; -14,88]; < .0001; -29,0, -1,5
RM-493-015 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	7	7	127,29 (22,46); 104,0, 154,0	nicht zutreffend
	Woche 52	7	6	114,40 (20,03); 92,0, 141,9	-8,84; [-12,45; -5,24]; 0,0001; -17,5; -1,5
Gesamt ¹	Baseline	10	10	131,58 (24,05); 104,0, 175,3	nicht zutreffend
	Woche 52	10	7	113,20 (18,56); 92,0, 141,9	-8,90; [-14,10; -3,61]; 0,0031; -17,5, -1,5
¹ Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte Quelle: CSR RM-493-012, Tabellen 20, 21 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 19, 20 [31]					

Absolute und prozentuale Änderung des Hüftumfangs in der Nachbeobachtungsstudie

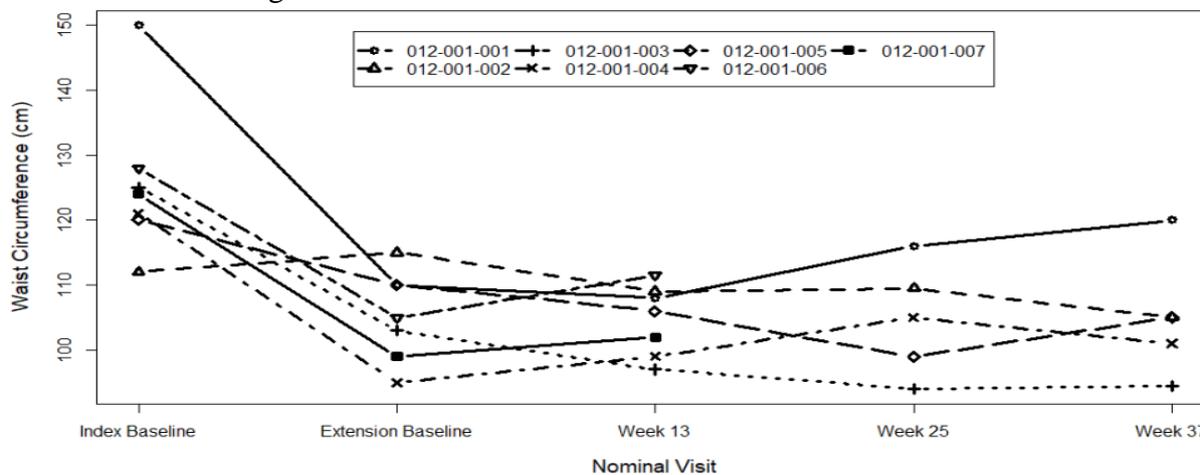
Ergebnisse zum Endpunkt Hüftumfang von 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 zeigten, dass die erzielte Reduktion des Hüftumfangs dauerhaft war und mindestens bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Studienwoche 37 erhalten blieb (Tabelle 4-78). Für die in der Analyse berücksichtigten Patienten betrug der mittlere Hüftumfang (SD) zur Baseline der Indexstudie 125,71 cm (11,84 cm) und 105,29 cm (6,95 cm) zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie, was einer Reduktion des Hüftumfangs um ca. -20,42 cm während der initialen Studiendauer von 52 Wochen entsprach. Zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen der Nachbeobachtungsstudie ergab sich eine signifikante Änderung des mittleren (SD) Hüftumfangs von -20,50 cm (10,04 cm) gegenüber der Baseline der Indexstudie und eine nicht signifikante Änderung von -1,50 cm (8,97) gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungsstudie.

Dies wird auch durch die Darstellung der Veränderung des Hüftumfangs für einzelne Patienten für den Zeitraum von der Baseline der Indexstudie bis zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 37 in RM-493-022 bestätigt (Abbildung 9). Für die in der Analyse berücksichtigten 7 Patienten resultierte eine deutliche Reduktion des Hüftumfangs im Verlauf der Indexstudie RM-493-012. In der Studie RM-493-022 blieb die erzielte Reduktion des Hüftumfangs für die Patienten mit verfügbaren Daten zum Datenschnitt nach 13 Wochen und nach 37 Wochen weiterhin erhalten.

Tabelle 4-78: Absolute und relative Änderung des Hüftumfangs in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

Hüftumfang (cm) zum jeweiligen Studiervisit versus Baseline						
Studie RM-493-022		Ergebnis zum Studiervisit			Veränderung versus Baseline (cm)	
N	n	Mean (SD); [95% CI]; min, max			Mean (SD) 95% CI min, max	
Index-Studie						
Baseline	7	7	125,71 (11,84); [114,76; 136,67]; 112,0, 150			nicht zutreffend
Woche 13	7	7	105,29 (6,95); [98,86; 111,71]; 95,0, 115,0			-21,07 (12,15); [-32,31; 9,84]; -42,0, -3,0
Woche 25	7	5	104,64 (5,42); [99,63; 109,66]; 97,0, 111,5			-20,90 (12,61); [-36,56; -5,24]; -34,0, -2,5
Woche 37	7	5	104,70 (8,63); [93,99; 115,41]; 94,0, 116,0			-20,50 (10,04); [-32,96; -8,04]; -30,5, -7,0
Extension-Studie						
Baseline	7	7	105,29 (6,95); [98,86; 111,71]; 95,0, 115,0			nicht zutreffend
Woche 13	7	7	104,64 (5,42); [99,63; 109,66]; 97,0, 111,5			-0,64 (5,11); [-5,36; 4,08]; -6,0, 6,5
Woche 25	7	5	104,70 (8,63); [93,99; 115,41]; 94,0, 116,0			-1,90 (9,36); [-13,52; 9,72]; -11,0, 10,0
Woche 37	7	5	105,10 (9,37); [93,47; 116,73]; 94,5, 120,0			-1,50 (8,97); [-12,64; 9,64]; -10,0, 10,0
Quelle: CSR RM-493-022, Tabelle 8 [40]						

Abbildung 9: Zeitverlauf der Änderung des Hüftumfang je Patient in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen



Quelle: CSR RM-493-022, Abbildung 3 [40]

Für die Gesamtdarstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Hüftumfang in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 resultierte für die pivotale und die pivotal – supplement Kohorte eine statistisch signifikante Reduktion zur Studienwoche 52 gegenüber der Baseline der Indexstudie, die auch in der Nachbeobachtungsstudie bis zum Datenschnitt nach 37 Wochen erhalten blieb. Die vorgelegten Ergebnisse ergänzen die gleichgerichteten Ergebnisse zu den anthropometrischen Endpunkten Körpergewicht und BMI/BMI-z.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Hunger – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Die Datenerhebung zum Morbiditätsendpunkt Hunger erfolgte mittels zwei spezifischen Fragebogen-Instrumenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daily Hunger Questionnaire (Likert Skala in 5 bzw. 10 Stufen) • Global Hunger Questionnaire (PGIS, PGIC) <p>Die Datenerhebung für den Daily Hunger Questionnaire erfolgte in beiden Zulassungsstudien zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4), V2a (1); während der 10 wöchigen offenen Behandlungsphase: V3 (3), V4 (5), V5 (9); während der doppel-blinden Placebo Behandlungsphase: V6 (13), V7 (17), V8 (21); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) sowie dem Studienvisit zum Studienende/-abbruch.</p> <p>Die Datenerhebung für den Global Hunger Questionnaire erfolgte in beiden Zulassungsstudien zu folgenden Studienvisits (Studienwoche): während der Screeningphase und der Dosistitration: V1 (-4); während der doppel-blinden Placebo-Behandlungsphase: V6 (13), V7 (17); während der 32 wöchigen offenen Behandlungsphase: V8 (21); V9 (27), V13 (53) sowie dem Visit zum Studienende/-abbruch.</p> <p>Der Daily Hunger Questionnaire berücksichtigte die folgenden drei Fragen zur Beantwortung durch Patienten ab 12 Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wie hungrig hast du dich im Verlauf der letzten 24 Stunden <u>durchschnittlich</u> gefühlt? – Was war dein <u>maximales</u> Hungergefühl im Verlauf der letzten 24 Stunden? – Was war dein <u>minimales</u> Hungergefühl im Verlauf der letzten 24 Stunden? <p>Für Patienten im Alter von 6 Jahren bis < 12 Jahren kam die folgende Frage zur Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie hungrig hast du dich heute früh nach dem Aufwachen für den Tag gefühlt? <p>Zur Beantwortung der Fragen des Daily Hunger Questionnaire wurde bei Patienten ab 12 Jahren eine 10-stufige Likert-Skala berücksichtigt, die von 0 (nicht hungrig) bis 10 (größter möglicher Hunger) reichte. Der Fragebogen für Kinder berücksichtigte eine 5-stufige Likert-Skala. Der angewandte Fragebogen war validiert.</p> <p>Zur Bearbeitung der Fragen des Global Hunger Questionnaire kamen der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und der Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Anwendung. Der PGIS berücksichtigt eine Frage zum globalen Hungerstatus mit vier Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), der PGIC berücksichtigt eine Frage zur Änderung des Hungerstatus mit fünf Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger).</p> <p>Die Bestimmung des Endpunktes war präspezifiziert als absolute und prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline.</p>
RM-493-022	<p>Die für den Endpunkt erforderliche Datenerhebung für Hunger erfolgte analog zur Vorgehensweise in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 und für den vorliegenden Datenschnitt V4 (37) zu folgenden Studienvisits (Studienwoche):</p> <p>V1 (1), V2 (13), V3 (25) und V4 (37).</p> <p>Die Bestimmung des Endpunktes war präspezifiziert als absolute und prozentuale Änderung zum Studienvisit V4 (37) versus Baseline der Indexstudie RM-493-012 und versus der Baseline der Nachbeobachtungsstudie.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	nein	ja	ja
RM-493-015	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Hunger als hoch eingestuft (Tabelle 4-80).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 waren in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden die beiden folgenden Analysen des Hungers als wesentliche sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte präspezifiziert:

- Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des Hunger Score um $\geq 25\%$ zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline für Patienten ≥ 12 Jahren der FAS Population (90% CI).
- Prozentuale Änderung des Hungers (“worst hunger score“) während 24 Stunden für Patienten ≥ 12 Jahren in der DUS Population (90% CI).

Ergänzend hierzu stuft der pU die nachfolgende Analyse des Hungers ebenfalls als wesentlich ein:

- Änderung (Umkehrung) des Hungers (“worst hunger score“) während 24 Stunden während der 8-wöchigen Placebo-kontrollierten “Withdrawal“ Phase.

Die Ergebnisse für die drei vorgenannten, als wesentlich eingestufte Analysen für die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sind zusammenfassend in Tabelle 4-81 dargestellt. Ergänzende Analysen zum Endpunkt Hunger sind nachfolgend in den Tabellen 4-82 und Tabelle 4-83 dargestellt und diskutiert.

Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des Hunger Score $\geq 25\%$

Tabelle 4-81: Anzahl Patienten mit Verbesserung des Hunger um $\geq 25\%$ – weitere Untersuchungen

Anzahl Patienten (%) \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des Hunger Score $\geq 25\%$	Population	RM-493-012			RM-493-015		
		N	n (%) [90% CI]	p-Wert	N	n (%) [90% CI] _r	p-Wert
Pivotal Kohorte							
Worst (most) Hunger während 24 Stunden	FAS	8	4 (50,0%) [19,29; 80,71]	0,0004	11	8 (72,7%) [43,56; 92,12]	< 0,0001
Morning Hunger	FAS	8	5 (62,5%) [28,92; 88,89]	< 0,0001	11	6 (54,5%) [27,12; 80,04]	< 0,0001
Average Hunger während 24 Stunden	FAS	8	5 (62,5%) [28,92; 88,89]	< 0,0001	11	7 (63,6%) [34,98; 86,49]	< 0,0001
Gesamt¹							
Worst (most) Hunger während 24 Stunden	FAS	9	4 (50%) [19,29; 80,71]	0,0004	14	10 (71,4); [46,00; 89,60]	< 0,0001
Morning Hunger	FAS	9	5 (62,5%) [28,92; 88,89]	< 0,0001	14	9 (64,3); [39,04; 84,73]	< 0,0001
Average Hunger während 24 Stunden	FAS	9	5 (62,5%) [28,92; 88,9]	< 0,0001	14	9 (64,3); [39,04; 84,73]	< 0,0001
¹ Gesamt berücksichtigt Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte. Quelle:: CSR: RM-493-012, Tabellen 18, 19 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 17, 18 [31]							

Für den als wesentlich bestimmten sekundären Endpunkt resultierte für beide Zulassungsstudien eine statistisch signifikante Anzahl Patienten ≥ 12 Jahren mit einer Verbesserung des Worst (most) Hunger während 24 Stunden von $\geq 25\%$ zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline (Tabelle 4-81). Für die pivotal Kohorte der FAS Population in der Studie RM-493-012 erreichten 4 (50,0%) von 8 Patienten ($p < 0,0004$) eine Verbesserung des Hunger Score um mindestens 25%. Für Patienten in RM-493-015 erreichten 8 (72,7%) von 11 Patienten ($p < 0,0001$) eine entsprechende Verbesserung des Hunger Score um mindestens 25%. Die korrespondierenden Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte waren für beide Zulassungsstudien gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und ebenfalls statistisch signifikant.

Diese Schlussfolgerung galt in vergleichbarer Weise für die ebenfalls berücksichtigten Analysen des Morning Hunger und des durchschnittlichen Hungers während 24 Stunden (Tabelle 4-81). In allen betrachteten Analysen erreichten zwischen 50% und 72,7% der Patienten eine Reduktion des Hunger Score um mindestens 25%, die Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Prozentuale Änderung des Hungers

Für den ebenfalls als wesentlich bestimmten sekundären Endpunkt resultierte für beide Zulassungsstudien eine statistisch signifikante Verbesserung des Worst (most) Hunger während 24 Stunden zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline (Tabelle 4-82). Für die pivotale Kohorte der DUS Population resultierte eine Reduktion des Hungers um -27,77% [LS mean; 90% CI: -39,65, -14,09; p=0,0007] für Patienten in Studie RM-493-012 und von -41,93% [LS mean; 90% CI: -54,76, -23,09; p < 0,0001] für Patienten in Studie RM-493-015. Die korrespondierenden Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte waren für Patienten in beiden Zulassungsstudien gleichgerichtet, in ihren Ausmaß vergleichbar und ebenfalls statistisch signifikant. Hierbei ist anzumerken, dass für die Studie RM-493-012 die pivotale und die pivotal + supplement Kohorte identisch waren, da keine supplement Patienten zu berücksichtigen waren.

Tabelle 4-82: Prozentuale Veränderung des Hungers– weitere Untersuchungen

% Änderung des Hungers bei Patienten ≥ 12 Jahre %	Population	RM-493-012				RM-493-015			
		N	n	% LS-mean [90% CI]	p-Wert	N	n	% LS-mean [90% CI]	p-Wert
Pivotal Kohorte									
Worst (most) hunger während 24 Stunden	DUS	7	7	-27,77; [-40,58; -14,96]	0,0005	7	7	-41,93; [-54,76; -29,09]	< 0,0001
Morning Hungerr	DUS	7	7	-11,08; [-37,78; 15,62]	0,2447	7	7	-36,63; [-61,08; -12,19]	0,0088
Average Hunger während 24 Stunden	DUS	7	7	-33,11; [-47,90; -18,31]	0,0006	7	7	-45,05 [-59,88; -30,21]	< 0,0001
Gesamt¹									
Worst (most Hunger) während 24 Stunden	DUS	8	7	-27,77; [-40,58; -14,96]	0,0005		10	-42,69; [-56,35; -29,02]	< 0,0001
Morning Hungerr	DUS	8	7	-11,08; [-37,78; 15,62]	0,2447		10	-46,46; [-68,14; -24,77]	0,0004
Average Hunger während 24 Stunden	DUS	8	7	-33,11 [-47,90; -18,31]	0,0006		10	-47,72 [-60,72; -34,73]	< 0,0001
¹ Gesamt berücksichtigte Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte. Quelle::CSR RM-493-012, Tabellen 16, 17 [21]; CSR RM-493-015, Tabellen 15, 16, [31]									

Diese Schlussfolgerung galt in vergleichbarer Weise für die ebenfalls berücksichtigten Analysen des Morning Hunger und des durchschnittlichen Hungers während 24 Stunden (Tabelle 4-82). Die prozentuale Reduktion des Hungers reichte von -11,02% bis -47,72% und war mit einer Ausnahme (Morning Hunger, RM-493-012, pivotal + supplement Kohorte) für alle berücksichtigten Analysen signifikant statistisch signifikant.

Änderung (Umkehrung) des Hungers während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase

Tabelle 4-83: Änderung (Umkehrung) Hunger während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase– weitere Untersuchungen

Umkehrung der Hunger Reduktion während der placebo-kontrollierten Behandlung Mean (SD) [90% CI]	Population	RM-493-012				RM-493-015			
		N	n	Mean (SD) [90% CI]	p-Wert	N	n	Mean (SD) [90% CI] ^r	p-Wert
Pivotal Kohorte									
Worst (most hunger) während 24 Stunden	DUS	7	6	2,2 (3,62); [-0,75; 5,21]	0,1913	7	6	3,1 (2,71) [0,87; 5,32]	0,0380
Morning Hunger	DUS	7	6	2,6 (1,92); [0,98; 4,14]	0,0223	7	6	1,7 (2,57) [-0,44; 3,79]	0,1716
Average Hunger während 24 Stunden	DUS	7	6	2,6 (2,83); [0,30; 4,97]	0,0717	7	6	2,9 (1,93) [1,33; 4,51]	0,0140
Gesamt¹									
Worst (most Hunger) während 24 Stunden	DUS	8	7	2,2 (3,31); [-0,23; 4,63]	0,1289	10	8	2,8 (2,34); [1,27; 4,40]	0,0110
Morning Hunger	DUS	8	7	2,5 (1,77); [1,18; 3,78]	0,0099	10	8	1,7 (2,19); [0,20; 3,14]	0,0679
Average Hunger während 24 Stunden	DUS	8	7	2,6 (2,59); [0,72; 4,52]	0,0388	10	8	2,8 (1,67); [1,64; 3,87]	0,0023
¹ Gesamt berücksichtigte Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte. Quelle: CSR RM-493-012, Tabellen 24, 25 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 24 [31], Tabelle 14.2.1.3.1-D [118]									

Für den vom pU ebenfalls als wesentlich bestimmten Endpunkt Änderung (Umkehrung) des Hungers während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase resultierte für beide Zulassungsstudien ein Anstieg des Hunger Score für den Worst (most) Hunger während 24 Stunden (Tabelle 4-83). Für die pivotal Kohorte der DUS Population in der Studie RM-493-012 resultierte ein nicht signifikanter mittlerer Anstieg (SD) des Hunger Score um +2,2 (3,62) Punkte [mean (SD); 90% CI: -0,75, +5,21; p=0,1913]. Für Patienten der pivotalen Kohorte in der Studie RM-493-015 resultierte ein signifikanter Anstieg des Hunger Scores um +3,1 (2,71) Punkte [mean (SD); 90% CI: 0,87, 5,32; p=0,0380]. Die korrespondierenden Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte waren für Patienten in beiden Zulassungsstudien gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und zum Teil signifikant (Tabelle 4-83).

Dieses Ergebnis für den Endpunkt Änderung (Umkehrung) des Hungers während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase galt in gleicher Weise für die ebenfalls berücksichtigten Analysen Morning Hunger und des durchschnittlichen Hungers während 24 Stunden in beiden Zulassungsstudien und für beide Kohorten (Tabelle 4-83). Für alle Analysen wurde ein Anstieg des Hungers während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase berichtet, der jedoch nicht für alle berücksichtigten Analysen statistisch signifikant war.

Änderung des Hungers in der Nachbeobachtungsstudie

Tabelle 4-84: Absolute und relative Änderung des Hungers in der Nachbeobachtungsstudie –weitere Untersuchungen

Hunger Fragebogen (in the last 24 hours, how hungry did you feel when you were most hungry) zum Studienvisit versus Baseline				
Studie	N	n	Ergebnis zum Studienvisit	Veränderung versus Baseline
			Mean (SD); [95% CI]; min, max	Mean (SD) 95% CI min, max
Änderung während der Nachbeobachtungsstudie gegenüber der Baseline der Index-Studie				
Baseline	7	7	8,00 (0,816); [7,24; 8,76]; 7,0, 9,0	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	6,86 (1,86); [5,13; 8,58]; 4,0, 9,0	-1,14 (2,61); [-3,56; 1,27]; -5,0, 2,0
Woche 25	7	5	7,00 (2,35); [4,09; 9,91]; 4,0, 9,0	-0,80 (3,03); [-4,57; 2,97]; -5,0, 2,0
Woche 37	7	5	6,80 (1,79); [4,58; 9,02]; 4,0 8,0	-1,0 (2,55); [-4,17; 2,17]; -5,0, 1,0
Änderung während der Nachbeobachtungsstudie gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungs-Studie				
Baseline	7	7	6,43 (2,64); [3,99; 8,87]; 2,0, 10,0	nicht zutreffend
Woche 13	7	7	6,86 (1,86); [5,13; 8,58]; 4,0, 9,0	0,43 (3,10); [-2,44; 3,30]; -6,0, 3,0
Woche 25	7	5	7,00 (2,35); [4,09; 9,91]; 4,0, 9,0	0,00 (3,67); [-4,56; 4,56]; -6,0, -4,0
Woche 37	7	5	6,80 (1,79); [4,58; 9,02]; 4,0 8,0	-0,20 (3,42); [-4,45; 4,05]; -6,0, 3,0
Quelle: CSR RM-493-022, Tabelle 10 [40]				

Ergebnisse zum Endpunkt Hunger in der Ausprägung *“In the last hours, how hungry did you feel when you were most hungry?”* für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 unter Berücksichtigung von 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Indexstudie RM-493-012 bestätigten die Dauerhaftigkeit des klinischen Effektes von Setmelanotide (Tabelle 4-84). Für die in der Analyse berücksichtigten Patienten betrug der mittlere Hunger (SD) zur Baseline der Indexstudie RM-493-012 bzw. der Nachbeobachtungsstudie 8,00 (0,82) bzw. 6,43 (2,64), was einer Reduktion des Hungers während der Studiendauer von 12 Monaten von ca. -1,6 entsprach. Zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen der Nachbeobachtungsstudie resultierte eine Reduktion des Hungers von -1,0 (2,55) gegenüber der Baseline der Indexstudie und von -0,20 (3,42) gegenüber der Baseline der Nachbeobachtungsstudie. Trotz der methodischen Einschränkungen, die sich besonders aus der geringen in der Analyse berücksichtigten Patienten ergab (n=7 bzw. n=5 zur Baseline bzw. Woche 37 der Nachbeobachtungsstudie) bestätigen die verfügbaren Ergebnisse über einen Zeitraum von

annähernd 90 Studienwochen (52 + 37) eine dauerhafte Wirkung von Setmelanotide auf den Hunger der Patienten.

Weitere ergänzende Daten zum Endpunkt Hunger unter Berücksichtigung des Global Hunger Questionnaire unter Berücksichtigung des Patient Global Impression of Severity (PGIS) und des Patient Global Impression of Change (PGIC) Score sind in den Tabellen 14 zum klinischen Studienreport für die Studien RM-493-012 und RM-493-015 verfügbar.

Die Ergebnisse für die als wesentlich klassifizierten Analysen zum Endpunkt Hunger bestätigen übereinstimmend, daß:

- Setmelanotide zu einer nachhaltigen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Hungers führt,
- dieser Effekt umkehrbar ist, wenn die Behandlung mit Setmelanotide unterbrochen oder abgesetzt wird und
- die berichteten Ergebnisse mit den Ergebnissen zum Endpunkt Körpergewicht korrespondieren (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

4.3.2.3.3.6 Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Die Untersuchung der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in beiden Zulassungsstudien durch Anwendung von validierten, patienten-berichteten Fragebogeninstrumenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) zur Untersuchung der Lebensqualität in Zusammenhang mit Adipositas bei Patienten ≥ 18 Jahren – PedsQL-child und PedsQL-child parent (Pediatric Quality of Life Inventory) zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern von 8 bis 12 Jahren – PedsQL-teen und PedsQL-teen parent (Pediatric Quality of Life Inventory) zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Heranwachsenden von 12 bis 18 Jahren <p>Die Datenerhebung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte in beiden Zulassungsstudien zu den Studienvists (Studienwoche): V1 (-4-0), V4 (5), V6 (13), V9 (27), V11 (39) und V13 (53).</p> <p>Die Analyse erfolgte für die DUS Population</p> <p>Weitere Angaben zur Operationalisierung der Datenerhebung zur Lebensqualität in den beiden pivotalen Studien sind in den klinischen Studienreports und Studienprotokoll enthalten.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-86: Verzerrungspotential von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	ja	ja	nein
RM-493-015	nein	ja	ja	nein
RM-493-022	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Lebensqualität als hoch eingestuft (Tabelle 4-86).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mittels aussagefähigen, validierten patientenbezogenen Fragebogeninstrumenten untersucht. Die berücksichtigten Instrumente waren in den Gesundheitswissenschaften etabliert und erlaubten eine Einordnung der Ergebnisse zur Lebensqualität im Kontext von Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Sofern erforderlich wurde bei der Auswahl der Instrumente zur Untersuchung der Lebensqualität die Notwendigkeit einer altersgruppenspezifischen Datenerhebung berücksichtigt.

Ausgehend von der geringen Fallzahl in beiden Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie und der Erfordernis einer altersgruppenspezifischen Datenerhebung resultierten zum Teil sehr geringe Fallzahlen für einzelne Fragebogeninstrumente und Analysen mit zum Teil lediglich 3 Patienten je Datenerhebung. Eine Zusammenstellung der berücksichtigten Fragebogeninstrumente zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist in Tabelle 4-87 enthalten. Angaben zu weiteren in den Studien berücksichtigte Untersuchungsinstrumente sind in den klinischen Studienreports und Studienprotokollen verfügbar.

Tabelle 4-87: Berücksichtigung von ausgewählten Instrumenten zur Untersuchung der Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Fragebogen	Version	Alter	Population	Kohorte	RM-493-012	RM-493-015	RM-493-022
IWQOL	Lite	≥ 18 Jahre	DUS	Pivotal Gesamt	X	X	n.v. ¹
PedsQL	Child Child parent	8 – 12 Jahre	DUS	Pivotal Gesamt	X	n.v.	n.v. ¹
PedsQL	Teen Teen Parent	13 – 18 Jahre	DUS	Pivotal Gesamt	X	n.v.	n.v. ¹
¹ Keine Daten zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 37							
Quelle: CSR RM-493-012, Abschnitt 11 [21]; CSR RM-493-015, Abschnitt 11 [31]; CSR RM-493-022, Abschnitt 11 [40]							

IWQOL-Lite

Für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-012 mit 3 Patienten im Alter von 18 Jahren und älter resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) des IWQOL-Lite von 54,3 (14,0) zur Baseline auf 85,0 (10,2) zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-88). Dies entspricht einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Veränderung des Gesamtpunktwertes von 59,31% (LS-mean, p=0,028). Für die 5 Einzelkomponenten des IWQOL-Lite resultierten gleichgerichtete prozentuale Verbesserungen (LS mean) von 54,5% (public distress) bis 231,6% (sexual life).

Für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-015 mit 4 Patienten im Alter von 18 Jahren und älter resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) des IWQOL-Lite von 64,8 (12,58) zur Baseline auf 86,7 (18,77) zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-88). Dies entspricht einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Veränderung des Gesamtpunktwertes von 30,39% (LS-mean; p=0,0143). Für die 5 Einzelkomponenten des IWQOL-Lite resultierten gleichgerichtete prozentuale Veränderungen (LS mean) von 23,4% (physical function) bis 45,3% (self esteem).

Tabelle 4-88: Absolute und relative Änderung des IWQOL-Lite in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Veränderung des IWQOL-Lite Summen-Score zur Studienwoche 52 versus Baseline für Patienten ≥ 18 Jahre					
		Ergebnis zum Studienvisit		Prozentuale (%) Veränderung versus Baseline	
Kohorte	Studienvisit	N	n	Mean (SD); min, max	LS mean; [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	3	3	54,3 (14,01); 43, 70	nicht zutreffend
	Woche 52	3	3	85,0 (10,15); 74, 94	59,31; [16,19; 102,44]; 0,028; 24, 88
Gesamt ¹	Baseline	4	4	59,3 (12,64); 47, 70	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	86,0 (8,12); 77, 94	49,7; [33,84; 65,47]; 0,0001; 24, 87
RM-493-015 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	4	4	64,8 (12,58); 52, 77	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	86,7 (18,77); 65, 98	30,39; [12,37; 48,41]; 0,0143; 16, 31
Gesamt ¹	Baseline	6	6	69,8 (14,12); 52, 84	nicht zutreffend
	Woche 52	6	3	84,7 (21,65); 60, 98	12,0; [-7,66; 31,70]; 0,1389; 14, 30

¹ Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt den Datenschnitt zum Zeitpunkt der Zulassung für die pivotal + supplement Kohorte
Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 14.2.1.3.3-AD [26], Tabelle 14.2.1.3.3-D [117]; CSR RM-493-012, Tabelle 14.2.1.3.3-AD [35], Tabelle 14.2.1.3.3-D [118]

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zum Fragebogeninstrument IWQOL-Lite für beide Zulassungsstudien übereinstimmend gleichgerichtete, in ihrem Ausmaß vergleichbare und

statistisch signifikante Veränderungen des Gesamtpunktwertes (LS-mean) von +59,31% und +30,39%. Ebenso resultierten für beide Studien gleichgerichtete Verbesserungen für die einzelnen Subskalen des IWQOL-Lite (Physical Functioning, Public Distress, Self Esteem, Sexual Life und Work) des IWQOL-Lite. Die in ihrem Ausmaß gleichgerichteten Ergebnisse zum Gesamtpunkt看wert und alle Subskalen des IWQOL in beiden Zulassungsstudien bestätigten die Robustheit der berichteten Ergebnisse und ihre unmittelbare Patientenrelevanz.

Für die in der Nachbeobachtungsstudie ebenfalls berücksichtigten Fragebogeninstrumente PedsQL und IWQOL lagen mit Ausnahme der Daterhebung zur Baseline V1 (1) bis zum verfügbaren Datenschnitt keine Ergebnisse vor. Auf eine Darstellung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie RM-493-022 wurde verzichtet.

PedsQL

Für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-012 mit 2 Patienten im Alter von 8 bis 12 Jahren resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) für den PedsQL-Child von 53,30 (6,15) zur Baseline auf 69,0 (11,53) Punkte zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-89). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 34,00% der statistisch signifikant war ($p=0,031$). Für die ergänzend durchgeführte Befragung der Eltern mittels des korrespondierenden PedsQL-Child Parent resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) von 44,6 (21,52) auf 59,2 (14,60) was einem statistisch signifikanten prozentualen Anstieg von 40,70 (LS-mean; $p=0,0489$) entspricht. Für 4 von 5 Einzelkomponenten des PedsQL Child und des PedsQL Child Parent resultierten gleichgerichtete prozentuale Veränderungen (LS mean), die in ihrem Ausmaß von 26,4 (emotional function) bis 141,7 (social function) reichten. Im Gegensatz hierzu resultierte für die Einzelkomponente school function in beiden Fragebogeninstrumente eine negative Veränderung. Die Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte waren für den PedsQL-Child und den PedsQL-Child Parent waren gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar jedoch nicht statistisch signifikant.

Für die pivotale Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-012 mit 4 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) für den PedsQL-Teen von 63,3 (29,12) zur Baseline auf 70,7 (24,47) Punkte zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-89). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 28,80% der statistisch signifikant war ($p=0,01$). Für die ergänzend durchgeführte Befragung der Eltern mittels des korrespondierenden PedsQL-Teen Parent resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) von 56,8 (21,20) auf 65,2 (25,97) was einem prozentualen Anstieg von 6,78 (LS-mean) entspricht, die jedoch nicht statistisch signifikant war ($p=0,2349$). Für 4 von 5 Einzelkomponenten des PedsQL-Teen und des PedsQL-Teen Parent resultierten gleichgerichtete prozentuale Veränderungen (LS mean), die in ihrem Ausmaß von 5,3 (emotional function) bis 141,7 (social function) reichten. Im Gegensatz hierzu resultierte für die Einzelkomponente school function in beiden Fragebogeninstrumente eine negative Veränderung. Die Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte entsprachen den

Ergebnissen für die pivotale Kohorte, es waren keine Patienten für die supplement Kohorte zu berücksichtigen.

Tabelle 4-89: Absolute und prozentuale Änderung des PedsQL-Child und PedsQL-Child Parent in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Veränderung des Summen-Score für PedsQL-Child und PedsQL-Child Parent (Altersgruppe 8 – 12 Jahre) sowie PedsQL-Teen und PedsQL-Teen Parent (Altersgruppe 13-17 Jahre) zur Studienwoche 52 versus Baseline					
Kohorte	Studienvisit	N	n	Ergebnis zum Studienvisit	Veränderung (%) versus Baseline
				Mean (SD); min, max	LS mean; [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – DUS Population – PedsQL-Child					
Pivotal	Baseline	2	2	53,3 (6,15); 49, 58	nicht zutreffend
	Woche 52	2	2	69,0 (11,53); 61, 77	34,00; [6,45; 61,54]; 0,031; 6, 58
Gesamt ¹	Baseline	4	4	56,3 (25,77); 28, 90	nicht zutreffend
	Woche 52	4	2	69,0 (11,53); 61, 77	74,30; [-24,08; 172,64]; 0,0824; 6, 58
RM-493-012 – DUS Population – PedsQL-Child Parent					
Pivotal	Baseline	2	2	44,6 (21,52); 29, 60	nicht zutreffend
	Woche 52	2	2	59,2 (14,60); 49, 70	40,70; [0,38; 81,03]; 0,0489; 16, 67
Gesamt ¹	Baseline	4	4	54,3 (27,12); 29, 90	nicht zutreffend
	Woche 52	4	2	59,2 (14,60); 49, 70	55,14; [-18,11; 128,40]; 0,0908; 16, 67
RM-493-012 – DUS Population – PedsQL-Teen					
Pivotal	Baseline	4	4	63,3 (29,12); 24, 86	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	70,7 (24,47); 46, 95	28,80; [9,78; 47,81]; 0,0106; -16, 91
Gesamt ¹	Baseline	4	4	63,3 (29,12); 24, 86	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	70,7 (24,47); 46, 95	28,80; [9,78; 47,81]; 0,0106; -16, 91
RM-493-012 – DUS Population – PedsQL-Teen Parent					
Pivotal	Baseline	4	4	56,8 (21,20); 33, 77	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	65,2 (25,97); 37, 88	6,78; [-10,03; 23,60]; 0,2349; -2, 14
Gesamt ¹	Baseline	4	4	56,8 (21,20); 33, 77	nicht zutreffend
	Woche 52	4	3	65,2 (25,97); 37, 88	6,78; [-10,03; 23,60]; 0,2349; -2, 14
¹ Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt den Datenschnitt zum Zeitpunkt der Zulassung für die pivotal + supplement Kohorte. ² Gesamt berücksichtigte Patienten der pivotalen und der supplement Kohorte. Quelle: CSR RM-493-012, Tabellen 14.2.1.3.4.1.1-D, AD; Tabellen 14.2.1.3.4.1-D, AD, Tabellen 14.2.1.3.4.2.1-D, AD; Tabellen 14.2.1.3.4.2-D, AD [117];					

Verfügbare Ergebnisse zum PedsQL-Child, PedsQL-Child Parent, PedsQL-Teen und PedsQL-Teen Parent sind aufgrund von fehlenden Daten und geringen Patientenzahlen in der untersuchten Altersgruppe ≥ 12 bis < 18 Jahre nicht aussagefähig.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-012 RM-493-015	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum finalen Studienvisit GCP konform erhoben und in den betreffenden Studienreports dokumentiert. Als TEAE gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation). Die Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom Prüfarzt beurteilt und mit "ja" (kausaler Zusammenhang möglich) oder "nein" (kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich) dokumentiert.</p> <p>Die Darstellung der Ereignisse in den präspezifizierten Kategorien erfolgt für die SAS (safety analysis set) Population und getrennt für die präspezifizierten Patienten-Kohorten "pivotal", "supplement" und "pivotal + supplement". Die Darstellung der Ereignisse berücksichtigt die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie die Darstellung der tatsächlich aufgetretenen Ereignisse im Verlauf der Studie.</p> <p>Als schwerwiegende TEAE wurden unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zum Tod führen – lebensbedrohlich sind – zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen – eine Krankenhauseinweisung erfordern – zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen <p>Therapieabbrüche aufgrund von TEAE wurden erhoben und dokumentiert</p> <p>Die Einordnung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Systemorganklassen (SOCs) und nach Schweregraden (CTCAE Version 4.0). Schweregrade von unerwünschten Ereignissen, die nicht nach CTCAE klassifiziert wurden, wurden wie folgt dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mild (Grade 1); Unbehagen ohne Einschränkung der normalen täglichen Aktivität – moderat (Grade 2); Unbehagen mit Einschränkung der normalen täglichen Aktivität – schwer (Grade 3); Unvermögen zur Ausübung normaler täglichen Aktivitäten und Arbeit – lebensbedrohlich (Grade 4); unmittelbare Bedrohung für das Leben – Tod (Grade 5); mit Bezug zu aufgetretenen TEAE <p>Bezug zur Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> – ohne Bezug – unwahrscheinlich – möglich

– wahrscheinlich
Das Vorhandensein und die Intensität von depressiven Symptomen und von suizidalen Symptomen erfolgte durch Anwendung von validierten, patienten-berichteten Fragebogeninstrumenten:
<ul style="list-style-type: none"> – PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) zur Untersuchung der Depressionsneigung der Patienten (Vorgabe der FDA zur Untersuchung von CNS-aktiven Behandlungen von Adipositas) – C-SSRS (Columbia Suicide Risk Severity Scale) zur Untersuchung der Suizidneigung der Patienten.
Die Datenerhebung erfolgte zu folgenden Studienvists (Studienwoche):
<ul style="list-style-type: none"> – PHQ-9: V1 (-4-0)), V2 (1), V3 (3), V4 (5), V5 (9), V6 (13), V7 (17), V8 (21), V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) und Vend zum Studienende/Studienabbruch – C-SSRS: V1 (-4-0)), V2 (1), V3 (3), V4 (5), V5 (9), V6 (13), V7 (17), V8 (21), V9 (27), V10 (33), V11 (39), V12 (45), V13 (53) und Vend zum Studienende/Studienabbruch
RM-493-022 Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse in der Nachbeobachtungsstudie der pivotalen Studie erfolgte analog zur Indexstudie RM-493-012. Unerwünschte Ereignisse wurden als therapie-assoziierte Ereignisse (TEAE) im klinischen Studienreport dokumentiert, beginnend mit dem Studienvist V1 bis zum finalen Studienvisit.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-012	nein	ja	ja	ja
RM-493-015	nein	ja	ja	ja
RM-493-022	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns ohne Verblindung der Endpunkterheber für jede der drei berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-55) und somit auch für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft. (Tabelle 4-93).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen für die pivotal und die pivotal + supplement Kohorte der SAS Population in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 ist in Tabelle 4-92 zusammenfassend dargestellt. Insgesamt wurden therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) und TEAE in Zusammenhang mit der Studienmediation für alle, in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Patienten berichtet. Weiterhin wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für 4 (40%) und 3 (20%) Patienten der pivotalen Kohorten in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 berichtet. In der Studie RM-493-015 trat ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf, ohne dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Die Patientin verstarb als Beifahrerin bei einem Verkehrsunfall.

Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

SAS Population	RM-493-012		RM-493-015		RM-493-022
TEAE	Pivotal N=10	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Gesamt N=15	Follow on N=7
Patienten mit mindestens einem Ereignis; n (%)					
TEAEs	10 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	15 (100%)	4 (57,1%)
TEAEs mit Bezug zur Studienmedikation¹	10 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	15 (100%)	2 (28,6%)
Schwerwiegende TEAEs	4 (40%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	0
Therapieabbruch aufgrund TEAEs	0	0	1 (9,1%)	1 (6,7%)	0
TEAEs mit Todesfolge	0	0	1 (9,1%)	1 (6,7%)	0
Reaktionen an Injektionsstelle	10 (100%)	13 (86,7%)	11 (100%)	14 (93,3%)	nv
¹ TEAE mit möglichem oder vermuteten Bezug zur Studienmedikation					
Quellen: CSR RM-493-012, Tabelle 35 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 29 [31]; CSR RM-493-022; Tabelle 12 [40]					

In der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 wurden therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse für 4 (57,1%) Patienten berichtet, für 2 (28,6%) Patienten wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. Für keinen Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch oder unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge festgestellt.

Häufige unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$

Häufige unerwünschte Ereignisse, bestimmt als unerwünschte Ereignisse in $\geq 20\%$ der Patienten in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sind in Tabelle 4-93 für die pivotale und pivotal + supplement Kohorte dargestellt. Häufigste unerwünschte Ereignisse in der pivotalen Kohorte der Studien RM-493-012 und RM-493-015 waren Hyperpigmentierung der Haut in 10 (100%) und in 7 (63,6%) Patienten, Erythema der Injektionsstelle in 10 (100%) und in 8 (72,7%) Patienten sowie verschiedene weitere Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Gesamtheit unerwünschter Ereignisse $\geq 20\%$ für die pivotale und die pivotale + supplement Kohorte ist in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-93: Häufige unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$ in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

SAS Population System Organ Class/ Preferred Term	RM-493-012		RM-493-015	
	Pivotal N=10	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Gesamt N=15
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Patienten mit Ereignissen $\geq 20\%$; n (%)				
Patienten mit mind. einem TEAE	10 (100%)	14 (100%)	11 (100%)	15 (100%)
Hyperpigmentierung der Haut	10 (100%)	15 (100%)	7 (63,6)	11 (73,3%)
Erythema an Injektionsstelle	10 (100%)	12 (80%)	8 (72,7%)	11 (73,2%)
Ödeme an Injektionsstelle	9 (90%)	9 (60%)	5 (45,5%)	6 (40%)
Pruritis an Injektionsstelle	7 (70%)	9 (60%)	7 (63,6%)	8 (53,3%)
Kopfschmerz	5 (50%)	8 (53,3%)	4 (36,4%)	5 (33,3%)
Übelkeit	8 (80%)	8 (53,3%)	6 (54,5%)	8 (53,3%)
Erbrechen	5 (50%)	8 (53,3%)		
Infektion der oberen Atemwege	7 (70%)	7 (46,7%)		
Fatigue	6 (60,0%)	6 (40,0%)		
Melanozytischer Naevus	4 (40%)	6 (40,0%)		
Rückenschmerzen	5 (50%)	5 (33,3%)	3 (27,3%)	4 (26,7%)
Diarrhoe	5 (50%)	5 (33,3%)	4 (36,4%)	7 (46,7%)
Trockene Haut	4 (40%)	4 (26,7%)		
Schmerzen an Injektionsstelle	3 (30%)	4 (26,7%)	5 (45,5%)	7 (46,7%)
Abdominale Schmerzen	4 (40%)	4 (26,7%)	3 (27,3%)	4 (26,7%)

Mundtrockenheit	4 (40%)	4 (26,7%)		
Trockene Haut	4 (40%)	4 (26,7%)		
Alopecia	3 (30%)	3 (20,0%)		
Asthenia	0	3 (20%)	3 (27,3%)	4 (26,7%)
Chills	3 (30%)	3 (20%)		
Bluterguss and Injektionsstelle	2 (20%)	3 (20%)		
Vertigo	3 (30%)	3 (20%)		
Induration an Injektionsstelle	0	0	6 (54,5%)	7 (46,7%)
Bluterguss an Injektionsstelle	0	0	5 (45,5%)	5 (33,3%)
Pharyngitis			3 (27,3%)	4 (26,7%)
Arthralgie			3 (27,3%)	4 (26,7%)
Schlaflosigkeit			4 (36,4%)	4 (26,7%)
Schwindel			3 (27,3%)	4 (26,7%)
Spontane Erektion			2 (18,2%)	4 (26,7%)
Influenza ähnliche Erkrankung			3 (27,3%)	3 (20,0)
Überempfindlichkeit Injektionsstelle.	0	0	3 (27,3%)	3 (20%)
Muskelspasmus			3 (27,3%)	3 (20,0%)
Angst			2 (18,2%)	3 (20,0)
Anämie			1 (9,1%)	3 (20,0%)
Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 36 [21], CSR RM-493-015, Tabelle 30 [31]				

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sind in Tabelle 4-94 für die Sicherheitspopulation (SAS) der pivotal und pivotal + supplement Kohorte dargestellt.

Häufigste unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in 13 (92,9%) und in 10 (77,0%) Patienten der pivotal + supplement Kohorte sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in 12 (85,7%) und in 13 (100%) Patienten (Tabelle 4-94). Weitere häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen mit Auftreten in mehr als 30% Patienten in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 waren Erkrankungen des Nervensystems in 8 (57,1%) und 7 (54,0%) Patienten und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in 7 (50,0%) und 10 (77,0%) Patienten. Für die 7 Patienten in der Nachbeobachtungsstudie waren häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen mit Auftreten in mehr als 30% Patienten in beiden Studien RM-493-012 und RM-493-015 Infektionen und parasitäre Erkrankungen in 4 (57,0%) und Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths in 3 (43,0%) Patienten.

In der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 berichtete unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen mit einer Häufigkeit $\geq 30\%$ waren Erkrankungen des Ohres und des

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

Labyrinths in 3 (43,0%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen in 4 (57,1%) Patienten. Weitere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen in RM-493-022 sind in Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und preferred term in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

SAS Population System Organ Class/ Preferred Term	RM-493-012		RM-493-015		RM-493-022
	Pivotal N=10	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Gesamt N=15	Follow on N=7
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Patienten mit Ereignissen nach Systemorganklassen; n (%)					
Patienten mit mind. einem TEAE	10 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	15 (100%)	4 (57,1%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (100%)	15 (100%)	9 (81,8%)	13 (86,7%)	1 (14%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (100%)	13 (86,7%)	11 (100%)	15 (100%)	-
Erkrankungen des Nervensystems	6 (60%)	8 (53,3%)	6 (54,5%)	8 (53,3%)	2 (29%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	7 (70%)	7 (46,7%)	9 (81,8%)	13 (86,7%)	2 (29%)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs und Knochenerkrankung	4 (40%)	4 (26,7%)	6 (54,5%)	9 (60,0%)	2 (29%)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (10%)	1 (6,7%)	8 (72,7%)	9 (60,0%)	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (10%)	3 (20%)	5 (45,5%)	7 (46,7%)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (20%)	4 (26,7%)	1 (9,1%)	3 (20,0%)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (10%)	1 (6,7%)			3 (43%)
Leber und Gallenerkrankungen	1 (10%)	1 (6,7%)			-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (6,7%)			-
Untersuchungen	1 (10%)	1 (6,7%)			-
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	1 (10%)	1 (6,7%)			-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	9 (81,8%)	11 (73,3%)	4 (57%)
Erkrankungen der Niere und des Urogenitaltraktes					
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems			3 (27,3%)	5 (33,3%)	
Kardiale Erkrankungen					
Vaskuläre Erkrankungen					
Endokrine Erkrankungen			1 (9,1%)	2 (13,3%)	
Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 37 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 31 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 13 [40]					

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3 in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sind in Tabelle 4-95 für die pivotal und pivotal + supplement Kohorte der SAS Population dargestellt. In der Studie RM-493-012 wurden für keinen Patienten unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 berichtet. Alle im klinischen Studienreport für die Studie RM-493-012 berichteten unerwünschten Ereignisse waren vom Schweregrad Grade 1 oder Grade 2. In der Studie RM-493-015 wurden 8 unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad CTCAE 3 bei Patienten der pivotalen Kohorte berichtet, unerwünschte Ereignisse mit einem höheren Schweregrad traten nicht auf.

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3 und Anzahl Patienten in der Studie RM-493-015 waren wie folgt bestimmt:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - ein Ereignis mit Hyperhidrose in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort - zwei Ereignisse mit Asthenia in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)
- Erkrankungen des Nervensystems - zwei Ereignisse mit Kopfschmerz in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)
- Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes - ein Ereignis mit Muskelschmerz in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)
- Verletzungen und Vergiftungen - ein Ereignis mit Bänderdehnung in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)
- Psychiatrische Erkrankungen - ein Ereignis mit Depression in der pivotalen Kohorte (CTCAE 3)

In Studie RM-493-022 wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3 berichtet.

Tabelle 4-95: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und CTCAE Schweregrad ≥ 3 in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

SAS Population	RM-493-012		RM-493-015		RM-493-022
	Pivotal N=10	Gesamt ¹ N=15	Pivotal N=11	Gesamt ¹ N=15	Follow on N=7
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse – Patienten mit Ereignissen ≥ 3 Schweregrad (%)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Hyperhidrose)	-	-	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort (Asthenia)	-	-	2 (18,2%)	2 (13,3%)	-
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerz)	-	-	2 (18,2%)	2 (13,3%)	-
Muskuloskeletal and connective tissue disorder (Muskelschmerz)	-	-	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Psychiatrische Erkrankungen (Depression)			1 (9,1%)	1 (6,7%)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Bänderdehnung)			1 (9,1%)	1 (6,7%)	
Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 14.3.1.6 [26]; CSR RM-493-015, Tabelle 14.3.1.6 [35]; CSR RM-493-022, Tabelle 14.3.2.4A [44]					

Eine vollständige Darstellung von allen unerwünschten Ereignissen gemäß Schweregrad ist in Tabelle 14.3.2.1A der klinischen Studienreports von Studie RM-493-015 der Zulassungsstudien verfügbar. Eine vollständige Darstellung von allen unerwünschten Ereignissen gemäß Schweregrad in der Zulassungsstudie RM-493-012 ist in Tabelle 14.3.1.6 zum klinischen Studienreport verfügbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

In der Studie RM-493-012 traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei insgesamt 6 (40,0%) Patienten auf, darunter 4 (40%) Patienten der pivotalen Kohorte (Tabelle 4-96). Die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden den Systemorganklassen psychiatrische Erkrankungen (n=3; 20%), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (n=1; 6,7%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=1; 6,7%) und Erkrankungen der Atemwege (n=1; 6,7%).

In der Studie RM-493-015 mit 13 Patienten der pivotal + supplement Kohorte traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei insgesamt 3 (23,1%) Patienten auf, die der pivotalen Kohorte angehörten. Die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden den Systemorganklassen Leber und Gallenerkrankung (n=1; 6,7%), psychiatrische Erkrankungen (n=1; 6,7%), Operationen und medizinische Verfahren (n=1; 6,7%) und einen (Verkehrs-) Unfall (n=1; 6,7%) der zum Tod führte.

In der Studie RM-493-022 wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-96: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse in Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

SAS Population	RM-493-012		RM-493-015		RM-493-022
	Pivotal N=10	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Gesamt N=15	Follow on N=7
Schwerwiegende therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse – Patienten mit Ereignissen nach Systemorganklasse; n (%)					
Patienten mit mind. einem schwerwiegenden TEAE	4 (40%)	6 (40%)	3 (27,3%)	3 (20%)	0
Psychiatrische Erkrankungen	2 (20%)	3 (20%)	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Endokrine Erkrankungen	1 (10%)	1 (6,7%)	-	-	-
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	0	1 (6,7%)	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (10%)	1 (6,7%)	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege	1 (10%)	1 (6,7%)	-	-	-
Leber und Gallenerkrankungen	-	-	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Operationen und medizinische Verfahren	-	-	1 (9,1%)	1 (6,7%)	-
Quelle: CSR RM-493-012; Tabelle 38 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 33 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 12 [40]					

In der Studie RM-493-015 mit 13 Patienten der pivotal + supplement Kohorte traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei insgesamt 3 (23,1%) Patienten auf, die der pivotalen Kohorte angehörten. Die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden den Systemorganklassen Leber und Gallenerkrankung (n=1; 7,7%), psychiatrische Erkrankungen (n=1; 7,7%), Operationen und medizinische Verfahren (n=1; 7,7%) und einen (Verkehrs-) Unfall (n=1; 7,7%) der zum Tod führte.

In der Studie R M-493-022 wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in den pivotalen klinischen Studien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 sind in Tabelle 4-97 für die Sicherheitspopulation (SAS) und der pivotal und der pivotal+supplement“ Kohorte separat dargestellt. TEAEs von besonderem Interesse sind definiert als Ereignisse, die üblicherweise in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Setmelanotide auftreten (Veränderung der Hautpigmentierung, sexuelle Ereignisse, Übelkeit, Übergeben und Reaktionen an der Injektionsstelle) oder potentiell mechanistische Events wie

Hypertension oder Ereignisse mit bestehenden Begleiterkrankungen wie Depression und Suizidgedanken.

Tabelle 4-97: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

SAS Population	RM-493-012		RM-493-015		RM-493-022
	Pivotal N=10	Gesamt N=15	Pivotal N=11	Gesamt N=15	Follow on N=7
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse – Patienten mit Ereignissen von besonderem Interesse; n (%)					
Patienten mit mind. einem TEAE von besond. Interesse	10 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	15 (100%)	
Hyperpigmentierung der Haut	10 (100%)	15 (100%)	7 (63,6%)	11 (73,3%)	0
Sexuelles Ereignis	0	2 (13,3%)	2 (18,2%)	4 (26,7%)	0
Bluthochdruck Ereignis	0	0	0	0	0
Depressives Ereignis	3 (30%)	3 (20%)	3 (27,3%)	4 (26,7%)	0
Übelkeit	8 (80%)	8 (53,3%)	6 (54,5%)	8 (53,3%)	0
Übergeben	5 (50,0)	8 (53,3%)	2 (18,2)	2 (13,3%)	1 (14,3)
Reaktion der Injektionsstelle	10 (100%)	13 (86,7%)	11 (100)	14 (93,3%)	0
Suizidgedanken	2 (20,0)	2 (13,3)	1 (9,1%)	1 (6,7%)	0
Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 39 [21]; CSR RM-493-015, Tabelle 34 [31]; CSR RM-493-022, Tabelle 12 [40]					

In der Zulassungsstudie RM-493-012 traten Veränderungen der Hautpigmentierung bei allen Patienten als vorherrschendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse auf. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei allen Patienten der pivotalen und 13 (86,7%) der pivotalen Kohorte auf. Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten der pivotalen Kohorte waren Übelkeit (n=8), Übergeben (n=5), Depression (n=3) und Suizidgedanken (n=2). Hypertension als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse wurde für keinen Patienten in Studie RM-493-012 berichtet.

In der Zulassungsstudie RM-493-015 traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei allen Patienten der pivotalen Kohorte und bei 14 (93,3%) Patienten der pivotalen + supplement Kohorte als vorherrschendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse auf. Veränderungen der Hautpigmentierung trat bei 7 (63,6%) der pivotalen und 11 (73,3%) der pivotalen + supplement Kohorte auf. Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten der pivotalen Kohorte waren Übelkeit (n=6), Übergeben (n=2), Depression (n=3) und Suizidgedanken (n=1). Hypertension als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse wurde für keinen Patienten in Studie RM-493-015 berichtet.

PHQ-9

Für Patienten ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-012 resultierte für den PHQ-9 eine Reduktion des mittleren (SD) Gesamtpunktwertes von 7,1 (3,72) zur Baseline auf 5,9 (4,38) zu Studienwoche 52. Dies entspricht einer prozentualen Veränderung des Gesamtpunktes von -12,43% (95% CI [-50,56; 25,71]; $p=0,2882$). Für Patienten ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der DUS Population der Studie RM-493-015 resultierte ein Anstieg des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) von 3,44 (2,99) zur Baseline auf 3,50 (3,94) zur Studienwoche 52 was geringen prozentualen Veränderung von -0,44% (95% CI [-48,62; 47,73]; $p=0,4948$) entsprach. Die Ergebnisse für die pivotal + supplement Kohorte in der Studie RM-493-012 sind mit den Ergebnissen der pivotalen Kohorte identisch.

Tabelle 4-98: Absolute und relative Änderung des PHQ-9 in Zulassungsstudien – weitere Untersuchungen

Änderung des PHQ-9 in Patienten > 12 Jahren zur Studienwoche 52 versus Baseline					
				Ergebnis zum Studienvisit	Prozentuale (%) Veränderung versus Baseline
Kohorte	Studienvisit	N	n	Mean (SD); min, max	LS mean; [90% CI]; p-Wert; min, max
RM-493-012 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	7	7	7,1 (3,72); 3, 11	nicht zutreffend
	Woche 52	7	7	5,9 (4,38); 1, 14	-12,43; [-50,56; 25,71]; 0,2882; -67, 67
Gesamt ¹	Baseline	8	8	6,9 (3,52); 3, 11	nicht zutreffend
	Woche 52	8	8	5,3 (4,37); 1, 14	-21,09; [-55,83; 13,65]; 0,1534; -80, 67
RM-493-015 – DUS Population					
Pivotal	Baseline	7	7	3,4 (2,99); 0, 9	nicht zutreffend
	Woche 52	7	6	3,5 (3,94); 0, 11	-0,44; [-48,62; 47,73]; 0,4938; 0, 22
Gesamt ¹	Baseline	10	10	5,1 (4,33); 0, 14	nicht zutreffend
	Woche 52	10	8	2,6 (3,70); 0, 11	-26,60; [-66,03; 12,83]; 0,1325; 100, 22
¹ Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt den Datenschnitt zum Zeitpunkt der Zulassung für die pivotal + supplement Kohorte Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 14.2.1.3.7-AD [26], Tabelle 14.2.1.3.7-D [117]; CSR RM-493-015, Tabelle 14.2.1.3.7-AD [35], Tabelle 14.2.1.3.7-D [118];					

Tabelle 4-99: Absolute und relative Änderung des PHQ-9 in der Nachbeobachtungsstudie – weitere Untersuchungen

Änderung des PHQ-9 in Patienten > 12 Jahren zum Datenschnitt nach 37 Wochen versus Baseline					
				Ergebnis zum Studienvisit	Prozentuale (%) Veränderung versus Baseline
Kohorte	Studienvisit	N	n	Mean (SD); min, max	Mean (SD); [95% CI];
RM-493-022 – DUS Population – PHQ-9 – Total Score					
Pivotal	Baseline	7	7	6,14 (4,98); 1, 14	nicht zutreffend
	Woche 37	7	5	5,60 (4,88); 0, 13	-0,20 (7,66); [-9,71; 9,31]
Quelle: CSR RM-493-022, Tabelle 14.3.5.8A [44]					

Für die pivotale Kohorte der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 resultierte eine Änderung des mittleren Gesamtpunktwertes (SD) von 6,14 (4,98) zur Baseline der Nachbeobachtungsstudie auf 5,60 (4,88) zum verfügbaren Datenschnitt zur Woche 37 und damit korrespondierend eine prozentuale Veränderung von -0,20% (95% CI [-9,71; 9,31]).

Die verfügbaren Ergebnisse für Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie bestätigten, dass die Depressivität im Verlauf der Studien nahezu unverändert war und berichtete Unterschiede des Gesamtpunktwertes zwischen Baseline und Studienwoche 52 den minimalen Unterschied nicht überschritten.

C-SSRS

Der patienten-berichtete Fragenbogen Columbia Suicide Risk Severity Scale (C-SSRS) untersucht das Vorliegen und das Ausmaß von Suizidalität bei Patienten ≥ 12 Jahren. Die Analyse des Endpunktes zur Studienwoche 52 versus Baseline berücksichtigte in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 jeweils drei Patienten der pivotalen und der Kohorte. Insgesamt zeigten die C-SSRS-Scores in beiden Zulassungsstudien keine Hinweise auf eine Progression oder Verschlechterung, die darauf hindeuten, dass Setmelanotide Suizidgedanken oder suizidales Verhalten verursacht. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse von den C-SSRS-Score in beiden Zulassungsstudien ist in den jeweiligen CSRs, Tabellen 14.2.1.3.8-D, SD, AD für Patienten < 12 Jahre und Tabellen 14.2.1.3.9-D, SD, AD für Patienten ≥ 12 Jahre verfügbar [].

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In Übereinstimmung mit der Zulassung und der Darstellung der Ergebnisse in den klinischen Studienberichten werden folgende Subgruppen bei der Ergebnisdarstellung in Modul 4 berücksichtigt:

- POMC/PCKS1-Mangel Adipositas
- LEPR-Mangel Adipositas

Weiterhin erfolgt die Darstellung der Ergebnisse getrennt für folgende Patienten-Kohorten:

- Pivotal: berücksichtigte Patienten, welche zum Datenschnitt des Studienberichts die Studie nach einer Studiendauer von 52 Wochen beendet hatten. Diese Ergebnisse dieser Patientenkohorte entspricht der primären Analyse der pivotalen Studien.

- Pivotal + supplement (Gesamt): berücksichtigt weitere Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, jedoch nicht den Zulassungsbehörden zum Zweck der Zulassung eingereicht wurden.
- Supplement: nicht in Modul 4 dargestellt, verfügbar in den jeweiligen Studienberichten.

und getrennt für die präspezifizierten Patienten-Populationen:

- Full Analysis Set (FAS)
- DUS
- Safety Analysis Set (SAS)
- CS
- PP

Ergänzend hierzu kamen für einzelne Endpunkte und Messinstrumente unterschiedliche Subgruppen zur Anwendung, inklusive:

- BMI und BMI-z (alle Patienten, Patienten < 18 Jahre)

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Durchführbarkeit und Aussagekraft von möglichen Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie sehr eingeschränkt ist. Eine Auswertung der gemäß Modulvorlage vorgesehenen Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Krankheitsschwere, Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte wurden für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von Setmelanotide methodisch und inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet. Auch wird festgestellt, dass aus medizinischer Sicht keine Hinweise auf einem geschlechtsspezifischen Wirkmechanismus von Setmelanotide oder Unterschiede zwischen Altersgruppen vorliegen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien- bezeichnung	Berücksichtigte Studien und Untersuchungen			
	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
RM-493-012	ja [21]	ja [19,20]	49,51,54,55,	nein
RM-493-015	ja [31]	ja [29,30]	49,51,54,55	nein
RM-493-022	ja [40]	ja [38,39]	52,53,56,57	nein

Die Informationen zu den berücksichtigten Studien und Untersuchungen bilden den Status vom 1. April ab.

Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen sind die beiden pivotalen klinischen Studien mit der Bezeichnung RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit Patienten aus der Indexstudie RM-493-012. Für alle berücksichtigten Studien waren die klinischen Studienreports, Auszüge aus Studienregistern sowie Publikationen verfügbar.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotide wurde auf Basis der beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM493-022, wissenschaftlichen Publikationen mit Setmelanotide und den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des CTD ab die Zulassungsbehörden übermittelten Daten erhoben. Die betrachteten Nutzendimensionen waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Im Dossier wurden nur Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt wurden, betrachtet.

Morbidität

Änderung Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hüftumfang

In beiden Zulassungsstudien führte die Gabe von Setmelanotide zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-1), die auch in der Nachbeobachtungsstudie zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen erhalten blieb. In einer post hoc Analyse von allen Patienten der Nachbeobachtungsstudie zeigte sich, daß die Reduktion des Körpergewichtes auch nach eine Behandlungsdauer von 3 Jahren erhalten blieb (Tabelle 4-2).

Die vorgenannte patientenrelevante und statistisch signifikante Wirkung von Setmelanotide bestätigte sich auch für den Endpunkt BMI und BMI-z (Tabelle 4-1). Vergleichbar dem Endpunkt Körpergewicht bewirkte Setmelanotide eine deutliche signifikante Reduktion des BMI und des BMI-z (Patienten <18 Jahre) zur Studienwoche 52 versus Baseline, die für

Patienten der Nachbeobachtungsstudie auch nach einer Behandlungsdauer von 3 Jahren erhalten blieb (Tabelle 4-2).

Hiermit vergleichbar resultierte auch für den Endpunkt Hüftumfang eine korrespondierende statistisch signifikante Reduktion des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline, die in der Nachbeobachtungsstudie erhalten blieb (Tabelle 4-1)

Die beobachteten Effekte waren einheitlich, gleichgerichtet und statistisch signifikant für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas sowie Patienten im Alter von 6 Jahren bis < 18 Jahre und Erwachsene. Die Ausmaß der erzielten Reduktion der anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, BMI und Hüftumfang war geringer für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas.

Änderung Hunger

In beiden Zulassungsstudien führte die Gabe von Setmelanotide zu einer signifikanten Reduktion des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-1) die auch in der Nachbeobachtungsstudie zum verfügbaren Datenschnitt nach 37 Wochen erhalten blieb. Vergleichbar den Endpunkten Körpergewicht und BMI waren die Ergebnisse für den Endpunkt Hunger gleichgerichtet und statistisch signifikant für Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas sowie Patienten im Alter von 6 Jahren bis < 18 Jahre und Erwachsene. Die Ausmaß der erzielten Reduktion von Hunger war geringer für Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie RM-493-012 wurden unerwünschte Ereignisse in 14 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in 5 von 14 Patienten festgestellt. In der Studie RM-493-015 wurden unerwünschte Ereignisse in 13 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in 3 von 13 Patienten festgestellt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten bei 13 Patienten in RM-493-012 und 7 Patienten in RM-493-015 auf. In der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 wurden unerwünschte Ereignisse bei 7 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 2 von 7 Patienten festgestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise nicht erforderlich. Die nachfolgenden Ausführungen zur Bewertung der Unterlagen unterstützen die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Setmelanotide.

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für die beiden Patientenpopulationen wurden den offenen interventionellen Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 entnommen. Ergänzend wurden die Ergebnisse der interventionellen Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 berücksichtigt.

Bei allen berücksichtigten Studien handelt es sich gemäß den Vergaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: "Fallserien und andere nicht vergleichende Studien".

Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurden in einer bibliografischen Literaturrecherche erhoben, die Ergebnisse der identifizierten Publikationen sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Die Suche umfasste das gesamte Anwendungsgebiet und war hinsichtlich der zu berücksichtigenden Studientypen nicht eingeschränkt. Für beide Patientengruppen wurden in der medizinischen Literatur keine interventionellen klinischen Studien mit BSC identifiziert, die eine vergleichende Analyse gegenüber Setmelanotide erlauben. Die identifizierten Einzelfallberichte sind gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: "Fallserien und andere nicht vergleichende Studien") der Evidenzstufe V zuzuordnen. Jedoch berücksichtigte das Studiendesign der beiden Zulassungsstudien eine verblindete, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 8 Wochen Dauer, was eine vergleichende Aussage zur Wirksamkeit von Setmelanotide versus Placebo erlaubt.

Berücksichtigt man weiterhin die Besonderheiten des betrachteten Anwendungsgebietes, die sehr geringe Inzidenz und Prävalenz von POMC-, (inkl PCKS1-) oder LEPR-Mangel-Adipositas und die hohen Standards an die Durchführung von klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten aus der EU-Kinderverordnung Nr. 1901/2006, entsprechen die vorgelegten Nachweise der bestmöglichen verfügbaren und auch erheblichen Evidenz im Anwendungsgebiet. Wie durch die bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern bestätigt, sind die im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens berücksichtigten pivotalen Studien RM-493-012 und RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 die einzigen jemals im Anwendungsgebiet durchgeführten prospektiven interventionellen klinischen Studien. Weiterhin besteht aufgrund der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz von POMC-, (inkl PCKS1-) oder LEPR-Mangel-Adipositas in Verbindung mit den Vorgaben aus der EU-Kinderverordnung keine praktische und ethisch akzeptable Möglichkeit, aussagefähige Studien einer höheren Evidenzstufe im Anwendungsgebiet durchzuführen. Diese Einschätzung zur Durchführung von klinischen

Studien im Anwendungsgebiet entspricht auch der Leitlinie für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen (“Guideline on Clinical Trials in Small Populations“ [CHMP/EWP/83561/2005]), welche darauf hinweist, dass es bei sehr seltenen Erkrankungen kaum möglich ist, eine ausreichende Patientenzahl zu rekrutieren, um einen aussagefähigen statistischen signifikanten Effekt eines Endpunktes zu erreichen. Der pU stuft daher die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide als hoch ein und die vorgelegten Nachweise als “beste verfügbare mögliche Evidenz“. Die grundsätzliche Unmöglichkeit aussagefähige vergleichende Studiendaten zu erheben, die einer höheren Evidenzklasse (Ia, Ib, IIa und IIb) genügen ist bei der Einordnung der vorgelegten Studien und Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide zu berücksichtigen.

Studienqualität

Bei den im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studien handelt es sich nicht um RCTs sondern um einarmige, interventionelle Studien mit einer verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase. Unter Anwendung der Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) (42) wurde für alle berücksichtigten Studien eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene und in Folge für alle berücksichtigten Endpunkte auf “hoch“ vorgenommen. Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung der Studien und Endpunkte sind in Anhang 4-E und Anhang 4-F im Detail dokumentiert. Die genaue Begründung der Wahl der vorgelegten Unterlagen ist in Abschnitt 4.3.2 ausführlich beschrieben.

Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien, welche für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die abschließende Bewertung der Studien erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden fünf Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien:

- *Konsekutiver Patienteneinschluss*
- *A priori definiertes Studienziel*
- *Adäquates statistisches Design*
- *IRF-Bewertung von Endpunkten*
- *Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisite*

Betrachtet man die Studien mittels dieser Prüfkriterien, so wird deutlich, dass es sich bei den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 um einarmige Studien von hoher Qualität handelt, welche alle fünf Kriterien erfüllten. Zusätzlich zu einer Studiendauer von 52 Wochen in beiden Zulassungsstudien erlaubt die in beiden Studien berücksichtigte verblindete placebo-kontrollierte Behandlungsphasen von 8 Wochen Dauer eine Aussage zur vergleichenden Wirksamkeit von Setmelanotide versus Placebo.

Validität der herangezogenen Endpunkte

In den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Setmelanotide wurden die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Hunger, Körpergewicht, BMI sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht und dargestellt. Der patientenrelevante Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in den berücksichtigten Studien für die Sicherheitspopulation untersucht und dargestellt. Die berücksichtigten Endpunkte sind in der klinischen Forschung etablierte Parameter zur Untersuchung von Adipositas unterschiedlicher Genese, werden in gültigen Behandlungsleitlinien als patientenrelevant eingestuft. Abschließend ist zu betonen, dass die Prävalenz der Krankheitsausprägungen im betrachteten Anwendungsgebiet sehr selten ist, wodurch die Möglichkeiten der Generierung von Evidenz stark eingeschränkt sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide wird eine vergleichende Diskussion der Studienergebnisse gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Für Setmelanotide hat der G-BA Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ohne diese zu präzisieren. Zur näheren Bestimmung von BSC und ihrer Einordnung von Wirksamkeit und Sicherheit im betrachteten Anwendungsgebiet wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, welche klinische Studien im Anwendungsgebiet erfasste und hinsichtlich des Studientyps und der verabreichten Therapie nicht eingeschränkt war. Für beide Patientengruppen beschränkte sich die identifizierte Literatur auf Einzelfallberichte, die gemäß der VerFO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) der Evidenzstufe V einzuordnen sind. Aus der bibliographischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern ergibt sich weder ein Hinweis auf eine sinnvolle und klinisch angemessene Therapie welche in der Regelversorgung der Patienten als BSC qualifizieren könnte noch verwertbare Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von angewandten Behandlungen. Die verfügbaren Angaben aus Behandlungsleitlinien, der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erlauben keine Festlegung auf eine klinisch bedeutsame BSC, die für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet zielführend ist und die Durchführung eines indirekten, adjustierten oder historischen Vergleich versus Setmelanotide unterstützt. Die wenigen identifizierten Angaben zu begleitenden Maßnahmen, welche die Patienten allgemein unterstützen, erlauben keine Aussagen zur Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit von Behandlungen im Anwendungsgebiet und schließen diese Maßnahmen als BSC aus. Hieraus folgt, dass für Setmelanotide grundsätzlich keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden kann und auch keine vergleichende Datenerhebung und Analyse möglich ist und die vorgelegte Evidenz der "bestmöglichen Evidenz" im Anwendungsgebiet entspricht.

Zusammenfassend lässt sich vor dem Hintergrund der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz des betrachteten Anwendungsgebietes, der sehr schlechten Evidenzlage zu derzeitigen Interventionen und unterstützenden Maßnahmen und Einschränkungen die sich aus der EG Kinderverordnung 1901/2006 ergeben feststellen, dass die verfügbaren Studien für den

Wirkstoff Setmelanotide eine valide Evidenz zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide darstellen. Nach Ansicht des pU wurden im vorliegenden Dossier umfassende Studienergebnisse dargestellt, die eine fundierte Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide erlauben. Die vorgenannten Einschränkungen lassen die Durchführung von Studien höherer Evidenzstufe weder als ethisch zulässig und im Interesse von pädiatrischen Patienten noch sinnvoll und durchführbar erscheinen. Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sind somit in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus der Nutzenbewertung als Evidenzstufe IV einzustufen, welche der "bestmögliche Evidenz" bzw. der "höchstmöglichen Evidenz" im Anwendungsgebiet entspricht.

In Verbindung hiermit ermöglichen die in den Zulassungsstudien berücksichtigten doppelblinden „Withdrawal“ Phase“ von 8 Wochen Dauer eine vergleichende Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide versus Placebo. Das gewählte Studiendesign erlaubte eine vergleichende Datenerhebung unter kontrollierten Bedingungen und strikter Beachtung der Vorgaben der EC Kindervorordnung 1901/2006 sowie einer adäquaten Berücksichtigung der sehr geringen Patientenzahl im Anwendungsgebiet. Die vorgelegten Studien sind somit nicht nur als "beste verfügbare und mögliche Evidenz" einzuordnen sondern auch als die beste Möglichkeit vergleichende Daten zu erheben.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Setmelanotide (Imcivree™) ist das erste in klinischen Studien untersuchte, von der Europäischen Kommission zugelassene und in Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Behandlung von POMC-, (inkl PCKS1-) oder LEPR-Mangel-Adipositas. Mit Setmelanotide wird für die betroffenen Patienten erstmals eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie verfügbar, die es erlaubt, die schwerwiegende Adipositas und das zugrundeliegende Hungergefühl effektiv und langandauernd zu behandeln. Mit der Zulassung von Setmelanotide durch die europäischen Zulassungsbehörden steht nun eine Therapie zur Verfügung, welche es den behandelnden Ärzten erstmals erlaubt, die betroffenen Patienten zielgerichtet zu behandeln und Ihnen nicht nur allgemeine und unspezifische psycho-soziale Unterstützung und Verhaltenstherapie zukommen zu lassen, deren Wirksamkeit im betrachteten Anwendungsgebiet weder untersucht noch erwiesen ist.

Dieser Besonderheit entsprechend wurde Setmelanotide vom G-BA eine Ausnahme vom bestehenden Verordnungsausschluss zu Lasten der GKV für Behandlungen von Adipositas erteilt.

Die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 legen erstmals aussagefähige prospektive Daten im Anwendungsgebiet bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen ab 6 Jahren vor. Die drei in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sind offene, prospektive und einarmige klinische Studien und stellen die bestverfügbare Evidenz für eine Behandlung mit Setmelanotide dar. In den Studien RM-493-012 und RM-493-015 erlaubte eine "Withdrawal" Phase von 8 Wochen Dauer eine vergleichende Untersuchung von Setmelanotide versus Placebo. Verfügbare post hoc Analysen von allen Patienten in der Nachbeobachtungsstudie bestätigen die klinische Wirksamkeit von Setmelanotide für die berücksichtigten Endpunkte Körpergewicht und BMI nach einer Behandlungsdauer von bis zu drei Jahren.

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen von Setmelanotide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC begründet sich in erster Linie auf den Ergebnissen für die Endpunkte Körpergewicht, Hunger und BMI aus den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie ergänzend auf der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Die Ergebnisse berücksichtigen die Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline sowie gegenüber Placebo.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Unter Berücksichtigung des hohen medizinischen Bedarfs, den Besonderheiten des Anwendungsgebietes, den fehlenden Therapiealternativen und den im Dossier dargestellten Angaben zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide wird der beanspruchte Zusatznutzen von Setmelanotide zur Kontrolle von Adipositas und Hungergefühl für Patienten mit **POMC-Mangel Adipositas** als **“beträchtlich“** eingestuft. Für Patienten mit **LEPR-Mangel Adipositas** wird ein **“geringer“** Zusatznutzen beansprucht.

Hierbei leitet sich der beanspruchte Zusatznutzen nicht aus einer vergleichenden Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Das beanspruchte Ausmaß des Zusatznutzens leitet sich aus dem grundsätzlichen und vollständigen Fehlen von wirksamen, sicheren und zugelassenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen von vulnerablen, pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit einer sehr hohen Krankheitslast, ab. Bisher verfügbare psychosoziale Behandlungen mit dem Ziel die Patienten allgemein zu unterstützen sowie Maßnahmen zur Verhaltensänderungen und Ernährungsumstellung sind weder zielführend noch nachhaltig und erlauben keine Therapie des zugrundeliegenden Hungergefühls und Adipositas aufgrund genetisch bestätigten Funktionsverlustmutationen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1)	beträchtlich
Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt. Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen da die verfügbare Evidenz im betrachteten Anwendungsgebiet zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen indirekten Vergleich und keinen historischen Vergleich erlaubt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Setmelanotide durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind für Setmelanotide gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Im Fall von Setmelanotide erfolgt die Bewertung basierend auf den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022.

Unabhängig hiervon ist der pU der Auffassung, dass die vorgelegten Nachweise der bestverfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet entsprechen und keine Möglichkeit für die Durchführung von klinischen Studien einer höheren Evidenzstufe besteht. POMC-(inkl. PCSK1) Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas sind zwei extrem seltene Ausprägungen von monogener Adipositas mit einer Prävalenz zwischen 0,01 und 0,1 je 100.000. Diese Einschätzung zur Durchführung von klinischen Studien im Anwendungsgebiet entspricht auch der Leitlinie für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen („Guideline on Clinical Trials in Small Populations“ [CHMP/EWP/83561/2005]) welche darauf hinweist, dass es bei sehr seltenen Erkrankungen kaum möglich ist, eine ausreichende Patientenzahl zu rekrutieren, um einen aussagefähigen statistischen signifikanten Effekt eines Endpunktes zu erreichen. Beachtet man weiterhin die Vorgaben aus der EG Kinderverordnung 1901/2006 zur Durchführungen von klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten ergeben, ist es weder angemessen noch ethisch vertretbar Kinder vergleichenden Studien mit einer geringen

Erfolgsaussicht auszusetzen und hierbei im Vergleichsarm Behandlungen auszusetzen, welche nachweislich ohne klinische Wirkung sind. Der Nachweis der völligen Wirkungslosigkeit von derzeitigen Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen im Anwendungsgebiet ergibt sich aus der bibliografischen Literaturrecherche welche keinen Nachweis für einen klinischen relevanten Effekt anzeigt. Dies vorausgeschickt erlaubt das in den beiden Zulassungsstudien umgesetzte Studiendesign mit einer verblindeten placebo-kontrollierten „Withdrawal Phase“ und gleichzeitiger Fortführung von bestehenden unterstützenden Maßnahmen die Erhebung von Nachweisen zum Nutzen auch gegenüber Placebo die für den deutschen Versorgungskontext relevant. Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sind somit in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus der Nutzenbewertung formal als Evidenzstufe IV einzustufen, entsprechen jedoch gleichzeitig der „bestmöglichen“ bzw. der „höchstmöglichen Evidenz“ im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der erstmaligen Markteinführung.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt. Es liegen Studiendaten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor. Die Messung des Körpergewichts, des Body-Mass-Index (BMI) und des Hungergefühls sind patientenrelevante Wirksamkeits-Endpunkte, die von den Zulassungsbehörden akzeptiert wurden und in der Gesundheitsforschung etabliert sind. Auch ergibt sich die Patientenrelevanz der genannten Endpunkte unmittelbar aus der zugelassenen Indikation und den definierten Behandlungszielen Adipositas“ und Hungergefühl in Zusammenhang mit POMC- (inkl. PCSK1-) oder LEPR-Mangel Adipositas.

Zum Zeitpunkt der Bewertung sind Daten aus zwei pivotalen Studien (RM-493-012 und RM-493-015) mit einer Behandlungsdauer 52 Wochen verfügbar und in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 über weitere 37 Wochen bis zum verfügbaren Datenschnitt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide erfolgt unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten. Es werden keine Surrogatendpunkte berücksichtigt.

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000R0141 – DE – 18.07.2009. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>. Zugriff 19. April 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of pro-opiomelanocortin deficiency. EMA/COMP/446373/2016. September 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1703-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-pro-opiomelanocortin_en.pdf. Zugriff: 19. April 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of leptin receptor deficiency. EMA/756623/2018. 15. Januar 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/eu/3/18/2101-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-leptin-receptor-deficiency_en.pdf. Zugriff 19. April 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. IMCIVREE (Setmelanotide). EMADOC-1700519818-687119. 16. Jul 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/imcivree-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. Zugriff 19. April 2022
5. European Commission (EC). Commission implementing decision of 16.7.2021 granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for “Imcivree – setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. C(2021) 5475 final. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152119/dec_152119_en.pdf. 19 April 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: In Kraft getreten am 23. März 2022 [Stand: 16.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf. Zugriff 19. April 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards, Stand 20.02.2020; 2020 [Stand: 27.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. Zugriff 19. April.2022.
8. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. Apr 2021. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf. Zugriff 19. April 2022.

9. European Medicines Agency (EMA). IMCIVREE Assessment report. International non-proprietary name: setmelanotide. EMA/CHMP/319064/2021. Procedure No. EMEA/H/C/005089/0000. 20. Mai 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zugriff 19. April 2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-036. 29. April 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2021-B-036 Setmelanotide. April 2021.
12. Evidera/PPD. Report Bibliographic Database Searches. Interim Report v 2.0. 8. April 2022.
13. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. Procedure EMEA/H/C/0005089. EMA/CHMP/537701/2020. 3. März 2021.
14. European Medicines Agency (EMA). CHMP day 180 list of outstanding issues. IMCIVREE Setmelanotide. Procedure EMEA/H/C/0005089. EMA/CHMP/537701/2020. 25. März 2021.
15. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.5 Clinical Overview
16. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) – 2.7.3 Addendum to Summary of Clinical Efficacy
17. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) – 2.7.4 Addendum to Summary of Clinical Safety
18. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) – 2.7.6 Synopses of individual studies.
19. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Registereintrag. Setmelanotide for the treatment of early-onset POMC deficiency obesity. NCT02896192. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02896192?term=RM-493-012&draw=2&rank=1>. Zugriff 19. April 2022.
20. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Registereintrag. An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation. EudraCT: 2016-002320-83. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002320-83/results>. Zugriff 19. April 2022.
21. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Clinical Study Report An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation. Finaler CSR: 21. Juni 2021.

22. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Clinical Study Report Addendum. An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation. 22 May 2020.
23. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Clinical Study Protocol. An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation. 8. June 2016.
24. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Clinical Study Protocol. Amendment. An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation. 24. Juli 2018.
25. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Statistical Analysis Plan. An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation. 12. Apr. 2019.
26. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-012. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung) und Abschnitt 16 (Listings). 24. Mai 2021.
27. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-012. Listing 16.1.2.2.1. Prior intervention for weight loss. SAS Population. 24. Mai 2021.
28. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-012. Listing 16.1.2.3. Prior and concomitant medications. SAS Population. 24. Mai 2021.
29. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Registereintrag. Setmelanotide for the treatment of LEPR deficiency obesity. NCT03287960 (Study RM-493-015). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03287960?term=RM-493-015&draw=2&rank=1>. Zugriff am 27. Juli 2021.
30. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Registereintrag. An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic mutations. EudraCT: 2017-002005-36 (Study RM-493-015). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002005-36/results>. Zugriff 19. April 2022.
31. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Clinical Study Report. An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic mutation. Finaler CSR: 21. Juni 2021.
32. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Clinical Study Report Addendum. An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide

- (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic mutation. 18. Jun 2020.
33. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Clinical Study Protocol. An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic mutation. 20. Mar 2017.
34. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-015. Statistical Analysis Plan. An open label 1 year trial, including a double blind placebo-controlled withdrawal period, of Setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, in leptin receptor (LEPR) deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function LEPR genetic mutation. 16. April 2019.
35. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung) und Abschnitt 16 (Listings). 24. Mai 2021.
36. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-015. Listing 16.1.2.2.1. Prior intervention for weight loss. SAS Population. 24. Mai 2021.
37. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-015. Listing 16.1.2.3. Prior and concomitant medications. SAS Population. 24. Mai 2021.
38. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Registereintrag. Long-term extension trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. NCT03651765 (RM-493-022). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651765?term=RM-493-022&draw=2&rank=1>. Zugriff am 27. Juli 2021.
39. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Registereintrag. Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. EudraCT: 2017-005006-35 (Study RM-493-022). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=RM-493-022>
40. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Clinical Study Report. Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 10. March 2020.
41. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Clinical Study Report Addendum. Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 22. May 2020.
42. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Clinical Study Protocol. Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 9. Jan 2018

43. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Statistical Analysis Plan. Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 04. Apr. 2019
44. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung) und Abschnitt 16 (Listings). 13. Nov 2019.
45. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-pool. Weight and BMI over the time. SAS Population. 9. Februar 2022
46. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-pool. Treatment duration. FAS Population. 9. Februar 2022.
47. Kuhnlen, P., Clement, K., Wiegand, S. et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(3), 240-246
48. Clement, K., Biebermann, H., Farooqi, I. S. et al. (2018). MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency *Nature Medicine* 2018; 24(5), 551-555
49. Clement, K., van den Akker, E., Argente, J. et al. Setmelanotide, Pomc, Investigators, Lepr Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8(12), 960-970
50. Kanti, V., Puder, L., Jahnke, I. et al. A Melanocortin-4 Receptor Agonist Induces Skin and Hair Pigmentation in Patients with Monogenic Mutations in the Leptin-Melanocortin Pathway *Skin Pharmacology & Physiology* 2021; 34(6), 307-316
51. Kühnen P, Wabitsch M, von Schnurbein J et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022; 17, 38-48
52. Wabitsch, M., Fehnel, S., Mallya, U. G., Sluga-O'Callaghan, M., Richardson, D., Price, M., Kuhnlen, P.. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Advances in Therapy*. 2022. 39, 1772-1783
53. Clement, K., Argente, J., Bahm, A. et al. (2020). Long-term weight and hunger reduction with setmelanotide in individuals with POMC deficiency. *Obesity* 2020; 28(SUPPL 2)(#issue#), 120
54. Kuehnen, P., Van Den Akker, E., Argente, J. et al. Suicidality and depression in individuals with genetic obesity treated with setmelanotide *Obesity* 2020; 28(SUPPL 2)(#issue#), 161
55. Farooqi, S., Miller, J., Ohayon, O., Yuan, G., Scimia, C., Stewart, M., Yanovski, J.. Efficacy and safety of setmelanotide in individuals with obesity due to POMC or LEPR Deficiency: Phase 3 results from pivotal and supplemental cohorts. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021. 94 (SUPPL 1): 81-82. URL: https://www.rhythmtx.com/wp-content/uploads/2021/09/ESPE_2021_POMC-LEPR_Supp.pdf. Zugriff: 23. März 2022.

56. Wabitsch M, Farooqi S, Flück CE et al. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR deficiency and the impact of setmelanotide. *Journal of the Endocrine Society* 2002; 6, 1-9.
57. Clément K, Wabitsch M, van den Akker E et al. Long term efficacy of setmelanotide in patients with obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR biallelic deficiency.
58. Gregoric, N., Groselj, U., Bratina, N. et al. Two Cases With an Early Presented Proopiomelanocortin Deficiency-A Long-Term Follow-Up and Systematic Literature Review *Frontiers in Endocrinology*; 2021, 12(#issue#), 689387
59. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-011. Registerauszug. Treatment trial in proopiomelanocortin (POMC) deficient patients. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02507492?term=RM-493-011&draw=2&rank=1>. Zugriff: 23. März 2022.
60. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-011. Clinical Study Report. Setmelanotide (RM-493) Treatment trial in patients with rare genetic disorders of obesity. 21. Juni 2021.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 9. April 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2793/AM-RL_2022-02-17_iK-2022-04-09_AT-08-04-2022-B2.pdf. 19. April 2022
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). 6. April 2022. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-723/AM-RL-II-Life%20style-2022-04-06.pdf> Zugriff 19. April 2022.
63. Federal Drug Administration (FDA). Enrichment strategies for clinical trials to support determination of effectiveness of human drugs and biological procedures. Guidance to industry. March 2019 Clinical/Medical.
64. Temple RJ. Enrichment strategies for clinical trials. 2013. URL: <https://www.fda.gov/media/85607/download>. Zugriff 23. März 2022.
65. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 der Richtlinien 2001/20/RG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1901>. Zugriff 23. März 2022.
66. European Medicines Agency. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CHMP/ICH/2711/99. 2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf. Zugriff 23. März 2022.

67. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for industry. E11 Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. December 2000. URL: <https://www.fda.gov/media/71355/download>. Zugriff 23. März 2022.5
68. Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Aarts, E. O., Janssen, I. M. C., van Amstel, H. K. P., Blakemore, A. I., Hazebroek, E. J., Meijers-Heijboer, H. J., van der Zwaag, B., Berends, F. J., van Haelst, M. M. (2020). Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity Surgery, 30(2), 470-477
69. Poitou, C., Puder, L., Dubern, B., Krabusch, P., Genser, L., Wiegand, S., Verkindt, H., Kohn, A., von Schwartzberg, R. J., Fluck, C., Pattou, F., Laville, M., Kuhnen, P., Clement, K. (2021). Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes Surgery for Obesity & Related Diseases, 17(8), 1449-1456
70. Brandt, S., von Schnurbein, J., Lennerz, B., Kohlsdorf, K., Vollbach, H., Denzer, C., Bode, H., Hebebrand, J., Wabitsch, M. (2020). Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS-A case series Pediatric Obesity, 15(1), e12577
71. Hannema, S. E., Wit, J. M., Houdijk, M. E., van Haeringen, A., Bik, E. C., Verkerk, A. J., Uitterlinden, A. G., Kant, S. G., Oostdijk, W., Bakker, E., Delemarre-van de Waal, H. A., Losekoot, M. (2016). Novel Leptin Receptor Mutations Identified in Two Girls with Severe Obesity Are Associated with Increased Bone Mineral Density Hormone research in paediatrics, 85(6), 412-20
72. Hilado, M. A., Randhawa, R. S. (2018). A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the body mass index Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 31(7), 815-819
73. Krude, H., Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M. Z., Theunissen, P., Mullis, P. E., Gruters, A. (2003). Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10 Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(10), 4633-40
74. Kucukali, G. K., Erdeve, S. S., Cetinkaya, S., Keskin, M., Bulus, A. D., Aycan, Z. (2021). A case of prohormone convertase deficiency diagnosed with type 2 diabetes Turk Pediatri Arsivi, 56(1)(#issue#), 81-84
75. Le Beyec, J., Cugnet-Anceau, C., Pepin, D., Alili, R., Cotillard, A., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Laville, M., Clement, K. (2013). Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(2), E397-402
76. Santoro, N., Perrone, L., Cirillo, G., Raimondo, P., Amato, A., Coppola, F., Santarpia, M., D'Aniello, A., Miraglia Del Giudice, E. (2006). Weight loss in obese children carrying the proopiomelanocortin R236G variant Journal of Endocrinological Investigation, 29(3), 226-30
77. Zorn, S., v. Schnurbein, J., Kohlsdorf, K., Denzer, C., Wabitsch, M. (2020). Morbid obesity due to leptin receptor deficiency: Diagnostic and therapeutic odyssey of a girl with compound

heterozygous leptin receptor deficiency. [German] Monatsschrift für Kinderheilkunde., #volume#(#issue#), #Pages#

78. Zorn, S., von Schnurbein, J., Kohlsdorf, K., Denzer, C., Wabitsch, M. (2020). Diagnostic and therapeutic odyssey of two patients with compound heterozygous leptin receptor deficiency *Molecular & Cellular Pediatrics*, 7(1), 15
79. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-014. Registerauszug. Setmelanotide Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03013543?term=RM-493-014&draw=2&rank=1>. Zugriff 23. März 2022.
80. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-014. Registerauszug. Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity. EudraCT Number: 2017-000387-14. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000387-14>. Zugriff 23. März 2022
81. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-034. Registerauszug. DAYBREAK: Phase 2 Study in Patients With Specific Gene Defects in the MC4R Pathway. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963231?term=RM-493-034&draw=2&rank=1>. Zugriff 23. März 2022.
82. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-034. Registerauszug. A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor. EudraCT Number: 2021-002855-12 URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=RM-493-034>. Zugriff 23. März 2022
83. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-035. Registerauszug. EMANATE: Phase 3 Study of Setmelanotide in Patients With POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, or PCSK1 N221D Genetic Variants. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093634?term=RM-493-035&draw=2&rank=1>. Zugriff: 23. März 2022
84. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Registerauszug. RM-493-035. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melano. EudraCT Number: 2021-002873-24 URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002873-24>. Zugriff 23. März 2022
85. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-037. A Phase 3 Crossover Trial of Two Formulations of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05194124?term=RM-493-037&draw=2&rank=1>. Zugriff: 23. März 2022.
86. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-037. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in .EudraCT Number: 2021-004597-65. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004597-65>. Zugriff: 23. März 2022.

87. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002392-28>. Zugriff: 23. März 2022.
88. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014. 23. June 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf. Zugriff 23. März 2022.
89. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft Guidance. February 20007. URL: <https://www.fda.gov/media/71252/download>. Zugriff 23. März 2022.
90. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff 7. April 2022.
91. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte (S-3-) Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 050-002. 2019. URL: [Neue S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter – Adipositas Gesellschaft \(adipositas-gesellschaft.de\)](https://www.adipositas-gesellschaft.de/Leitlinien/Neue-S3-Leitlinie-zur-Pr%C3%A4vention-und-Therapie-der-Adipositas-im-Kindes-und-Jugendalter). Zugriff 23. März 2022.
92. World Health Organization (WHO). Body Mass Index – BMI. 2022. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Zugriff 7. April 2022.
93. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric obesity-assessment treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102, 709-757. URL: <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/pediatric-obesity>. Zugriff 22. März 2022
94. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). BMI4KIDS Rechner. 2022. URL: <https://adipositas-gesellschaft.de/aga/bmi4kids/>. Zugriff 23. März 2022.
95. World Health Organization (WHO). Body mass calculator. 2022. URL: <http://www.emro.who.int/nutrition/information-resources/bmi-calculator.html>. Zugriff 7. April 2022.
96. World Health Organization (WHO). BMI-for age (5-19 years). URL: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. Zugriff 22. März 2022.
97. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy weight, nutrition, and physical activity. Adult BMI calculator. 2022. URL:

https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/english_bmi_calculator/bmi_calculator.html. Zugriff 23. März 2022.

98. Kurth B-M und Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2007; 50, 736-743. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/557/20pyWvIPNYV52.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugriff 22. März 2022.
99. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S et al. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittsergebnisse aus KIGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3, 16-23. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_01_2018_Adipositas_KiGGS-Welle2.pdf?blob=publicationFile. Zugriff 22. März 2022.
100. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013; 56, 786-794. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/1481/23JuqX9byg62Q.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugriff 23. März 2022.
101. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde 2001; 149, 807-818.
102. NIHR Cambridge Biomedical Research Centre. Percentiles and Z-scores. URL: <https://dapa-toolkit.mrc.ac.uk/anthropometry/anthropometric-indices/growth>. Zugriff 23. März 2022.
103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics. Clinical Growth Charts. URL: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm. Zugriff: 23. März 2022.
104. De Onis. World Health Organization Reference Curves. In: Frelut ML (Ed). The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. URL: <https://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-growth-charts-body-composition/world-health-organization-reference-curves/>. Zugriff 23. März 2022.
105. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Dossier of evidence supporting the use of the daily hunger questionnaire to evaluate hunger among patients with rare genetic disorders of obesity. 2017.
106. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Dezember 2009. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download>. Zugriff 23. März 2022.
107. Kolotkin RL and Crosby RD. Psychometric evaluation of the Impact of Weight on Quality of Life-Lite questionnaire (IQWOL-Lite) in a community sample. Quality of Life Research 2002; 11, 157-171.

108. Kolotkin RL, Williams VSL, Ervin CM et al. Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: impact of weight on quality of life-lite clinical trials version. *Clinical Obesity* 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593657/>. Zugriff 23. März 2022.
109. Manwaring J and Wilfley. The impact of weight on quality of life questionnaire.
110. Mapi Research Trust. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL. Version 20. URL: <http://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>. Zugriff 23. März 2022.
111. Varni JW. The PedsQL™. Measurement model for the pediatric quality of life inventory™. 2022. URL: <https://www.pedsq.org/pedsq2.html>. Zugriff 23. März 2022.
112. Kroenke K, Spitzer RL und Williams JBW. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *Gen Intern Med* 2001; 16, 606-613
113. AOK Die Gesundheitskasse. Depression managen – ein Versorgungsangebot. Patientenfragebogen (PHQ-9). 2015 URL: https://www.kvberlin.de/fileadmin/user_upload/vertraege_kv_berlin/fruehbehandlungsstrukturvertrag_aok_nordost/fruehbehandlung_aok_vertrag2015_an11_modul_depression_fragebogen.pdf. Zugriff 23. März 2022.
114. Posner K, Brown GK, Stanley B et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168, 1266-1277.
115. Posner K, Brent D, Lucas C et al. Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Version 6/23/10. URL: <https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS6-23-10-ChildrenBaseline.pdf>. Zugriff 23. März 2022
116. Department of Public Health and Human Services (DPHHS). Basic clinical scoring guide for the C-SSRS. 2016. URL: <https://dphhs.mt.gov/assets/suicideprevention/basicscoringguideforclinicians.pdf>. Zugriff: 23. März 2022
117. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung). 2. Dezember 2019.
118. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung). 19. November 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 1. April 2022 durchgeführt. Abweichend von den Unterscheidungen zwischen Studientypen in den Anhängen 4-A1 bis 4-A4 wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, die alle Studientypen berücksichtigte. Für alle im Anwendungsgebiet identifizierten Studien wurde eine Volltextsuche durchgeführt.

Database name	Embase	
Search interface	Embase	
Date of search	1. April 2022	
Time segment	No restriction	
#	Search Terms	Results
1	(proopiomelanocortin/ or proprotein convertase 1/) and gene mutation/	409
2	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	161
3	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	193
4	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	47
5	or/1-4	727
6	obesity/	478604
7	hyperphagia/	6541
8	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	505852
9	or/6-8	640235
10	5 and 9	508
11	10 not ((exp animal/ or nonhuman/) not exp human/)	349
12	conference abstract.pt.	4367341
13	11 not 12	287
14	limit 12 to yr="2019-current"	971896
15	11 and 14	23
16	13 or 15	310
17	limit 16 to dc="20211101-20220401"	16

Database name	MEDLINE	
Search interface		
Date of search	1. April 2022	
Time segment	No restriction	
#	Search Terms	Results
1	(Pro-Opiomelanocortin/ or proprotein convertase 1/) and mutation/	158
2	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	114
3	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	135

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

Database name		MEDLINE
4	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	27
5	or/1-4	378
6	obesity/	200842
7	hyperphagia/	3368
8	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	343143
9	or/6-8	386866
10	5 and 9	241
11	10 not (exp animals/ not exp humans/)	151
12	limit 11 to dt="20211101-20220401"	5

Database name		Cochrane Central Register of Controlled Trials Search Algorithm
Search interface		
Date of search		1. April 2022
Time segment		No restriction
#	Search Terms	Results
1	(Pro-Opiomelanocortin/ or proprotein convertase 1/) and mutation/	0
2	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	1
3	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	6
4	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	3
5	or/1-4	7
6	obesity/	12655
7	hyperphagia/	205
8	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	43767
9	or/6-8	45804
10	5 and 9	7
11	10 not (exp animals/ not exp humans/)	7
12	limit 11 to up="202111-202204"	0

Database name		PsycInfo Search Algorithm
Search interface		
Date of search		1. April 2022
Time segment		No restriction
#	Search Terms	Results
1	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	5
2	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	8

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

Database name		PsycInfo Search Algorithm
3	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
4	or/1-3	13
5	obesity/	26877
6	hyperphagia/	543
7	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	43467
8	or/5-7	45879
9	4 and 8	9
10	limit 9 to human	5
11	202111\$.dp. or 202112\$.dp. or 202201\$.dp. or 202202\$.dp. or 202203\$.dp. or 202204\$.dp.	0
12	10 and 11	0

Database name		Cochrane Database of Systematic Reviews Search Algorithm
Search interface		
Date of search		1. April 2022
Time segment		No restriction
#	Search Terms	Results
1	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	0
2	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
3	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
4	or/1-3	0
5	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	131
6	4 and 5	0
7	202111\$.up. or 202112\$.up. or 202201\$.up. or 202202\$.up. or 202203\$.up. or 202204\$.up.	2072
8	6 and 7	0

Database name		Database of Abstracts of Reviews of Effects
Search interface		
Date of search		31. January 2022
Time segment		No restriction
#	Search Terms	Results
1	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	0
2	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
3	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
4	or/1-3	0

Database name		Database of Abstracts of Reviews of Effects
5	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	771
6	4 and 5	0

Database name		NHS Economic Evaluation Database
Search interface		
Date of search		31. January 2022
Time segment		No restriction
#	Search Terms	Results
1	((leptin receptor or LEPR) adj3 deficienc\$).ti,ab.	0
2	((proopiomelanocortin or pro-opiomelanocortin or POMC) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
3	((PCSK-1 or PCSK1) adj3 (deficienc\$ or mutat\$)).ti,ab.	0
4	or/1-3	0
5	(obes\$ or hyperphagi\$).ti,ab.	276
6	4 and 5	0

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die Suche in Studienregistern wurde am 31. Januar 2022 durchgeführt. Abweichend von den Unterscheidungen in den Anhängen A-B1 bis A-B4 nach Studientyp wurde keine separate Literaturrecherche für einzelne Studientypen durchgeführt. Alle identifizierten Studien für eine Volltextsuche wurden in den Nutzenbewertung berücksichtigt und sind in Modul 4 dargestellt.

Trials register	clinicaltrials.gov	
Website	https://clinicaltrials.gov/	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
1	Condition field: pro-opiomelanocortin OR Adrenocorticotrophic Hormone OR Adrenocorticotropin OR beta Endorphin OR Melanocyte-Stimulating Hormones OR POMC gene AND Intervention field: Setmelanotide or RM-493	6
2	Condition field: leptin receptor OR LEPR gene AND Intervention field: Setmelanotide or RM-493	3
3	Condition field: Proprotein convertase 1 OR PCSK1 OR Prohormone Convertase 1 AND	2

Trials register	clinicaltrials.gov	
	<u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	
4	1 OR 2 OR 3	11
5	Remove duplicates	0

Trials register	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)	
Website	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
1	<u>Condition field:</u> pro-opiomelanocortin OR Adrenocorticotrophic Hormone OR Adrenocorticotropin OR beta Endorphin OR Melanocyte-Stimulating Hormones OR POMC gene AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	5
2	<u>Condition field:</u> leptin receptor OR LEPR gene AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	5
3	<u>Condition field:</u> Proprotein convertase 1 OR PCSK1 OR Prohormone Convertase 1 AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	6
4	1 OR 2 OR 3	13
5	Remove duplicates	0

Trials register	European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Website	https://clinicaltrialsregister.eu	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
1	<u>Condition field:</u> pro-opiomelanocortin OR Adrenocorticotrophic Hormone OR Adrenocorticotropin OR beta Endorphin OR Melanocyte-Stimulating Hormones OR POMC gene AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	9
2	<u>Condition field:</u> leptin receptor OR LEPR gene AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	5
3	<u>Condition field:</u> Proprotein convertase 1 OR PCSK1 OR Prohormone Convertase 1 AND <u>Intervention field:</u> Setmelanotide or RM-493	1
4	1 OR 2 OR 3	15

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

Trials register	European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)	
5	Remove duplicates	1

Trials register	Drug Information System (AMIce) of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)	
Website	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
	Clinical trials > Research	
1	<u>Title field:</u> setmelanotide	4
2	<u>Title field:</u> RM-493	5
3	<u>Title field:</u> IMCIVREE	0
4	1 OR 2 OR 3	9
5	Remove duplicates	0

Trials register	The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs	
Website	https://orpha.net	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
	Directory of ongoing research projects, clinical trials, registries and biobanks > clinical trials	
1	POMC or pro-opiomelanocortin or proopiomelanocortin	5
2	LEPR or leptin receptor gene deficiency	3
3	PCSK1	0
4	1 OR 2 OR 3	8
5	Remove duplicates	0

Trials register	European Medicines Agency Registry	
Website	https://clinicaldata.ema.europa.eu	
Date of search	1. April 2022	
Search strategy	Search details	Results
	Find clinical data > Search	
1	<u>Product name:</u> setmelanotide OR <u>Active substance name:</u> setmelanotide	0
2	<u>Product name:</u> RM-493 OR <u>Active substance name:</u> RM-493	0

Trials register	European Medicines Agency Registry	
3	<u>Product name:</u> IMCIVREE OR <u>Active substance name:</u> IMCIVREE	0
4	1 OR 2 OR 3	0

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

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Zitat	Publikation	Ausschlusskriterium
1	Abu-Libdeh, A., Abu-Libdeh, B. (2019). Homozygosity for Proopiomelanocortin (POMC) mutation in a Palestinian child Hormone Research in Paediatrics, 91(Supplement 1)(#issue#), 592	A3 – Endpunkt
2	Ahmed, A. B. M., Alsaleem, B. M. R. (2021). Enteroendocrine Dysfunction in Two Saudi Sisters Case Reports in Gastroenterology, 15(1)(#issue#), 290-295	A2 – Intervention
3	Alqahtani, A. R., Elahmedi, M., Alqahtani, Y. A. (2014). Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity Seminars in Pediatric Surgery, 23(1)(#issue#), 37-42	A5 – Studiendesign
4	Andiran, N., Celik, N., Andiran, F. (2011). Homozygosity for two missense mutations in the leptin receptor gene (P316:W646C) in a Turkmenian girl with severe early-onset obesity Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 24(11-12), 1043-5	A2 – Intervention
5	Anisimova, A. S., Rubtsov, P. M., Akulich, K. A., Dmitriev, S. E., Frolova, E., Tiulpakov, A. (2017). Late Diagnosis of POMC Deficiency and In Vitro Evidence of Residual Translation From Allele With c.-11C>A Mutation Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102(2), 359-362	A1 - Studienpopulation
6	Anonymous (2007). Severely obese children could have congenital leptin-receptor deficiency Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 3(5)(#issue#), 384	A2 – Intervention
7	Aslan, I. R., Ranadive, S. A., Valle, I., Kollipara, S., Noble, J. A., Vaisse, C. (2014). The melanocortin system and insulin resistance in humans: insights from a patient with complete POMC deficiency and type 1 diabetes mellitus International Journal of Obesity, 38(1), 148-51	A2 – Intervention
8	Ayers, K. L., Glicksberg, B. S., Garfield, A. S., Longerich, S., White, J. A., Yang, P., Du, L., Chittenden, T. W., Gulcher, J. R., Roy, S., Fiedorek, F., Gottesdiener, K., Cohen, S., North, K. E., Schadt, E. E., Li, S. D., Chen, R., Van der Ploeg, L. H. T. (2018). Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(7), 2601-2612	A5 – Studiendesign
9	Baker, M., Gaukrodger, N., Mayosi, B. M., Imrie, H., Farrall, M., Watkins, H., Connell, J. M., Avery, P. J., Keavney, B. (2005). Association between common polymorphisms of the proopiomelanocortin gene and body fat distribution: a family study Diabetes, 54(8), 2492-6	A2 – Intervention
10	Bombard, Y. (2003). Do these genes make me look fat? Obesity and melanocortin-4 receptor gene deficiencies Clinical Genetics, 64(5)(#issue#), 380-381	A5 – Studiendesign
11	Calanas-Continente, A., Arrizabalaga, J. J., Caixas, A., Cuatrecasas, G., Diaz-Fernandez, M. J., Garcia-Luna, P. P., Goday, A., Masmiquel, L., Monereo, S., Morales, M. J., Moreira, J., Moreno, B., Ricart, W., Vidal, J., Cordido, F. (2008).	A5 – Studiendesign

Zitat	Publikation	Ausschlusskriterium
	Causes of overweight in adolescents. [Spanish] <i>Endocrinologia y Nutricion</i> , 55(SUPPL. 4)(#issue#), 20-40	
12	Campos, A., Cifuentes, L., Silgado, M. L. R., Hashem, A., Bungum, L., Bublitz, J. T., Olson, J. E., Acosta, A. (2021). Heterozygous Genetic Mutations In The Hypothalamic Melanocortin 4 Receptor Pathway Are Associated With 2 Times More Weight Regain After Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery: A 15 Year Follow Up Matched-Control Study <i>Gastroenterology</i> , 160(6 Supplement)(#issue#), S-170	A1 – Studienpopulation
13	Cetinkaya, S., Guran, T., Kurnaz, E., Keskin, M., Sagsak, E., Savas Erdeve, S., Suntharalingham, J. P., Buonocore, F., Achermann, J. C., Aycan, Z. (2018). A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make <i>Journal of clinical research in pediatric endocrinology</i> , 10(1), 68-73	A2 – Intervention
14	Cirillo, G., Marini, R., Ito, S., Wakamatsu, K., Scianguetta, S., Bizzarri, C., Romano, A., Grandone, A., Perrone, L., Cappa, M., Miraglia Del Giudice, E. (2012). Lack of red hair phenotype in a North-African obese child homozygous for a novel POMC null mutation: nonsense-mediated decay RNA evaluation and hair pigment chemical analysis <i>British Journal of Dermatology</i> , 167(6), 1393-5	A2 – Intervention
15	Clement, K., Dubern, B., Mencarelli, M., Czernichow, P., Ito, S., Wakamatsu, K., Barsh, G. S., Vaisse, C., Leger, J. (2008). Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 93(12), 4955-62	A2 – Intervention
16	Collet, T. H., Dubern, B., Mokrosinski, J., Connors, H., Keogh, J. M., Mendes de Oliveira, E., Henning, E., Poitou-Bernert, C., Oppert, J. M., Tounian, P., Marchelli, F., Alili, R., Le Beyec, J., Pepin, D., Lacorte, J. M., Gottesdiener, A., Bounds, R., Sharma, S., Folster, C., Henderson, B., O'Rahilly, S., Stoner, E., Gottesdiener, K., Panaro, B. L., Cone, R. D., Clement, K., Farooqi, I. S., Van der Ploeg, L. H. T. (2017). Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency <i>Molecular Metabolism</i> , 6(10), 1321-1329	A1 – Studienpopulation
17	Creemers, J. W., Lee, Y. S., Oliver, R. L., Bahceci, M., Tuzcu, A., Gokalp, D., Keogh, J., Herber, S., White, A., O'Rahilly, S., Farooqi, I. S. (2008). Mutations in the amino-terminal region of proopiomelanocortin (POMC) in patients with early-onset obesity impair POMC sorting to the regulated secretory pathway <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 93(11), 4494-9	A2 – Intervention
18	da Fonseca, A. C. P., Abreu, G. M., Zembrzuski, V. M., Campos Junior, M., Carneiro, J. R. I., Nogueira Neto, J. F., Magno, Fcm, Rosado, E. L., Bozza, P. T., de Cabello, G. M. K., Cabello, P. H. (2021). Study of LEP, MRAP2 and POMC genes as potential causes of severe obesity in Brazilian patients <i>Eating & Weight Disorders: EWD</i> , 26(5), 1399-1408	A2 – Intervention
19	Dehghani, M. R., Mehrjardi, M. Y. V., Dilaver, N., Tajamolian, M., Enayati, S., Ebrahimi, P., Amoli, M. M., Farooqi, S., Maroofian, R. (2018). Potential role of gender specific effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity <i>European Journal of Medical Genetics</i> , 61(8), 465-467	A2 – Intervention
20	Doulla, M., McIntyre, A. D., Hegele, R. A., Callego, P. H. (2014). A novel MC4R mutation associated with childhood-onset obesity: A case report <i>Paediatrics and Child Health (Canada)</i> , 19(10)(#issue#), 515-518	A1 – Studienpopulation
21	Farooqi, I. S., Drop, S., Clements, A., Keogh, J. M., Biernacka, J., Lowenbein, S., Challis, B. G., O'Rahilly, S. (2006). Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans <i>Diabetes</i> , 55(9), 2549-53	A2 – Intervention
22	Farooqi, I. S., Wangensteen, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J. M., Lank, E., Bottomley, B., Lopez-Fernandez, J., Ferraz-Amaro, I., Dattani, M. T., Ercan, O., Myhre, A. G., Retterstol, L., Stanhope, R., Edge, J. A., McKenzie, S., Lessan, N., Ghodsi, M., De Rosa, V., Perna, F., Fontana, S., Barroso, I., Undlien, D.	A2 – Intervention

Zitat	Publikation	Ausschlusskriterium
	E., O'Rahilly, S. (2007). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor <i>New England Journal of Medicine</i> , 356(3), 237-47	
23	Golas, M. M., Ripperger, T., Zenker, M., Das, A. M., Achmann, R., Stellmer, F., Morlot, M., Steinemann, D., Schlegelberger, B., Morlot, S. (2019). Clinical diagnosis of PCSK1 deficiency in a child with a homozygous deletion of PCSK1 exons 1-9 <i>Medizinische Genetik</i> , 31(1)(#issue#), 123	A2 – Intervention
24	Graves, L. E., Khouri, J. M., Kristidis, P., Verge, C. F. (2021). Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases <i>Journal of Paediatrics & Child Health</i> , 57(4), 484-490	A2 – Intervention
25	Harter, B., Fuchs, I., Muller, T., Akbulut, U. E., Cakir, M., Janecke, A. R. (2016). Early Clinical Diagnosis of PC1/3 Deficiency in a Patient With a Novel Homozygous PCSK1 Splice-Site Mutation <i>Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition</i> , 62(4), 577-80	A1 – Studienpopulation
26	Hung, C. N., Poon, W. T., Lee, C. Y., Law, C. Y., Chan, A. Y. (2012). A case of early-onset obesity, hypocortisolism, and skin pigmentation problem due to a novel homozygous mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene in an Indian boy <i>Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i> , 25(1-2), 175-9	A1 – Studienpopulation
27	Jackson, R. S., Creemers, J. W., Ohagi, S., Raffin-Sanson, M. L., Sanders, L., Montague, C. T., Hutton, J. C., O'Rahilly, S. (1997). Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene <i>Nature Genetics</i> , 16(3), 303-6	A4 – Endpunkte
28	Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G., Gruters, A. (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans <i>Nature Genetics</i> , 19(2), 155-7	A2 – Intervention
29	Kucukali, G. K., Savas-Erdeve, S., Cetinkaya, S., Keskin, M., Bulus, A. D., Aycan, Z. (2019). A case of prohormone convertase deficiency diagnosed with type 2 diabetes mellitus <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 91(Supplement 1)(#issue#), 218	A2 – Intervention
30	Leow, M. K. (2015). Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity <i>New England Journal of Medicine</i> , 372(13)(#issue#), 1266-1267	A5 – Studiendesign
31	Low, M. J. (2016). Neuroendocrinology: New hormone treatment for obesity caused by POMC-deficiency <i>Nature Reviews Endocrinology</i> , 12(11), 627-628	A5 – Studiendesign
32	Maroofian, R., Dehghani, M., Vahidi, M., Farooqi, S. (2019). Gender differences in phenotype of severe early-onset obesity associated with congenital leptin receptor deficiency in a large consanguineous family <i>European Journal of Human Genetics</i> , 26(Supplement 1)(#issue#), 209	A2 – Intervention
33	Martin, M. G., Lindberg, I., Solorzano-Vargas, R. S., Wang, J., Avitzur, Y., Bandsma, R., Sokollik, C., Lawrence, S., Pickett, L. A., Chen, Z., Egritas, O., Dalgic, B., Albornoz, V., de Ridder, L., Hulst, J., Gok, F., Aydogan, A., Al-Hussaini, A., Gok, D. E., Yourshaw, M., Wu, S. V., Cortina, G., Stanford, S., Georgia, S. (2013). Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort <i>Gastroenterology</i> , 145(1), 138-148	A2 – Intervention
34	Mazen, I., El-Gammal, M., Abdel-Hamid, M., Farooqi, I. S., Amr, K. (2011). Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity <i>Molecular Genetics & Metabolism</i> , 102(4), 461-4	A2 – Intervention
35	Mendiratta, M. S., Yang, Y., Balazs, A. E., Willis, A. S., Eng, C. M., Karaviti, L. P., Potocki, L. (2011). Early onset obesity and adrenal insufficiency associated with a homozygous POMC mutation <i>International Journal of Pediatric Endocrinology</i> , 2011(1), 5	A2 – Intervention
36	Muller, T. D., Tschop, M. H., O'Rahilly, S. (2016). Metabolic Precision Medicines: Curing POMC Deficiency <i>Cell Metabolism</i> , 24(2), 194-5	A5 – Studiendesign

Zitat	Publikation	Ausschlusskriterium
37	Ozen, S., Ozcan, N., Ucar, S. K., Goksen, D., Darcan, S. (2015). Unexpected clinical features in a female patient with proopiomelanocortin (POMC) deficiency Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 28(5-6), 691-4	A2 – Intervention
38	Ozsu, E., Bahm, A. (2017). Delayed diagnosis of proopiomelanocortin (POMC) deficiency with type 1 diabetes in a 9-year-old girl and her infant sibling Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 30(10), 1137-1140	A2 – Intervention
39	Pepin, L., Colin, E., Tessarech, M., Rouleau, S., Bouhours-Nouet, N., Bonneau, D., Coutant, R. (2019). A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 104(4), 985-993	A2 – Intervention
40	Poitou, C., Lubrano-Berthelie, C., Clement, K. (2005). Genetic forms of obesity associated with hypogonadism. [French] Medecine Therapeutique Medecine de la Reproduction, 7(4)(#issue#), 240-248	A5 – Studiendesign
41	Potoczna, N., Branson, R., Kral, J. G., Piec, G., Steffen, R., Ricklin, T., Hoehe, M. R., Lentz, K. U., Horber, F. F. (2004). Gene variants and binge eating as predictors of comorbidity and outcome of treatment in severe obesity Journal of Gastrointestinal Surgery, 8(8), 971-81; discussion 981-2	A1 – Studienpopulation
42	Reinehr, T. (2012). Predicting weight loss of obese adolescents in lifestyle interventions by genetic screening: A promising approach for researchers and clinicians? Journal of Pediatrics, 161(3)(#issue#), 382-384	A5 – Studiendesign
43	Saeed, S., Janjua, Q. M., Haseeb, A., Khanam, R., Durand, E., Vaillant, E., Ning, L., Badreddine, A., Berberian, L., Boissel, M., Amanzougarene, S., Canouil, M., Derhourhi, M., Bonnefond, A., Arslan, M., Froguel, P. (2022). Rare Variant Analysis of Obesity-Associated Genes in Young Adults With Severe Obesity From a Consanguineous Population of Pakistan Diabetes, 21(#issue#), 21	A2 – Intervention
44	Sanders, S. S. (2009). PCSK1 variants: Genetic risk factors for obesity Clinical Genetics, 75(4)(#issue#), 318-319	A5 – Studiendesign
45	Tortorella, A., Monteleone, P., Del Giudice, E. M., Cirillo, G., Perrone, L., Castaldo, E., Maj, M. (2005). Melanocortin-4 receptor molecular scanning and pro-opiomelanocortin R236G variant screening in binge eating disorder Psychiatric Genetics, 15(3)(#issue#), 161	A5 – Studiendesign
46	Yan, Y., Sweeney, B., Dreyer, M., Kublaoui, B. (2020). 4-year-old obese girl with hyperthermia and a limp Hormone Research in Paediatrics, 93(SUPPL 1)(#issue#), 19-20	A1 - Studienpopulation
47	Mendelsohn, E. E., Lavi, E., Cahn, R., Sharaf, M., Libdeh, A. A., Zangen, D.. The pituitary gonadal axis is not responsive to GnRH administration in PCSK 1 dysfunction. Hormone Research in Paediatrics. 2021. 94(SUPPL 1):168-169	A2 - Intervention

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Zitat	Register ID	Title	Jahr	Ausschlusskriterium
1	NCT02849977 Company ID: RM-493-013	Genetic Testing and Phenotypic Characterization of Severely Obese Pediatric and Adult Volunteers	2016	A1 - Studienpopulation
2	NCT03746522 Company ID: RM-493-023	A Phase 3 trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity	2018	A1 - Studienpopulation
3	NCT04632511 Other ID: BC-06939	RecSAMP: Metabotyping of Overweight and Obese Children Towards Early Detection of Insulin Resistance and Low-grade Inflammation by Means of a Rectal Sampler	2021	A2 - Intervention
4	NCT03479437 Company ID: RM-493-020	The TEMPO (Tracing the Effect of the MC4 Pathway in Obesity) Registry Involving Variants in Hypothalamic Genes Upstream or Downstream From the Melanocortin-4 Receptor (MC4R)	2018	A2 - Intervention

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss. Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss. Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs in das vorliegende Dossier eingeschlossen. Trotzdem wird im Folgenden die Methodik der eingeschlossenen einarmigen Studien dargestellt. Die Extraktion der entsprechenden eingeschlossenen Studien in den nachfolgenden Tabellen zu Anhang 4-E erfolgte nach TREND 2004. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide nur einarmige Studien vorliegen.

Tabelle 4-102: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-012 (NCT02896192) –

An open label, 1-year trial, including a double-blind placebo-controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation - nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<u>Rationale</u> Für pädiatrische und erwachsene Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund biallelischer Mutationen des POMC- oder PCSK1 Genes mit vollständigem Funktionsverlust stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung erlauben. <u>Hintergrund:</u> Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin 4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des Melanocortin Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. Kausale Ursache der Störung des MC4R Signalweges ist bei den betroffenen Patienten ein bereits im frühen Säuglingsalter wirksam werdender Verlust funktionaler Varianten des POMC-Genes, des PCSK1-Genes und/oder des LEPR Genes mit ausgeprägtem Hunger und Adipositas als unmittelbare, dauerhafte und schwerwiegende Folge. Für das betrachtete Anwendungsgebiet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sind genetische Störungen des POMC-, PCSK1- oder LEPR-Signalweges kausale Ursache der Erkrankung und bestimmend für das Ausmaß und den Verlauf der Erkrankung.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Zulassungsstudie RM-493-012 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotide bei Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1 Mangel über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.</p>
Methoden		
3	<p>Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>RM-493-012 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie, die in 8 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Spanien und USA durchgeführt wurde.</p> <p>Einschlusskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bi-allelischer, homozygoter oder compound heterozygoter (unterschiedliche Mutationen auf den betroffenen Allelen) genetischer Status für das POMC-Gen oder das PCSK1-Gen mit Vorliegen einer funktionslosen (loss of function, LOS) Variante für alle Allele und in Folge davon schwerer Adipositas. – Alter 6 Jahre und älter. – Für Patienten ≥ 18 Jahre, Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m² – Für Kinder und Heranwachsende Adipositas ≥ 95th Percentile für die jeweilige Altersgruppe. – Patienten und/oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sind in der Lage gut mit den Prüfarzten zu kommunizieren, verstehen die Studieninformationen und willigen nach Aufklärung schriftlich in die Studie ein. – Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter willigen in die Verwendung von empfängnisverhütenden Mittel in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls ein. – Männliche Patienten mit weiblichem Partner stimmen einer “double barrier“ Empfängnisverhütung zu und leisten keine Samenspende während und bis 90 Tage nach Studienende. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kürzlich zurückliegende Intensivdiät und/oder Fitnesstraining mit oder ohne Verabreichung von gewichtsreduzierenden Mitteln inklusive pflanzliche Präparate, welche zu einem Gewichtsverlust oder Gewichtsstabilisierung geführt haben. – Frühere biatrische OP mit einer dauerhaften Gewichtsreduktion von $>10\%$ gegenüber der Baseline vor OP. Patienten mit einem Gewichtsverlust $<10\%$ oder nicht erfolgreiche OP kamen für eine Studienteilnahme in Frage. – Diagnose für Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Persönlichkeitsstörung oder sonstige Erkrankungen entsprechend dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) mit einer erwarteten negativen Auswirkung auf die Compliance nach Einschätzung des Prüfarztes. – PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) Score von ≥ 15.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) suizidale Ideation vom Typ 4 oder 5, frühere Selbstmordversuche oder selbstmörderisches Verhalten im letzten Monat. – Derzeit schwere, stabile restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung als Konsequenz einer schweren Adipositas, schwere Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 3) oder onkologische Erkrankungen mit einer möglichen Auswirkung auf die Studienergebnisse. – Vergangene oder aktuell eingeschränkte Nierenfunktion mit klinisch relevanten abnormalen Kreatinin, blood urea nitrogen (BUN)- oder Urinbestandteile (z.B. Albuminurie) oder moderaten bis schwerer renalen Dysfunktion (Cockcroft Gault equation < 30 ml/min) – Eigene oder familiäre Vorgeschichte von Hautkrebs oder Melanom oder Vorgeschichte mit okulokutaner Albinismus. – Signifikante dermatologische Befunde mit Bezug zu Melanoma oder prä-melanoma Hautläsionen als Ergebnis einer, von einem qualifizierten Dermatologen durchgeführten umfangreichen Hautuntersuchung. – Fehlende Eignung nach Auffassung des Prüfarztes. – Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit Gabe von Prüfmedikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. – Überempfindlichkeit für die Studienmedikation. – Fehlende Eignung für ein Medikationsregime mit QD Injektion. – Patienten mit institutioneller Unterbringung oder Abhängigkeit vom Prüfarzt.
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? 	<p>Studiendauer</p> <p>Einschluss erster Patient: 14. Februar 2017</p> <p>Datenschnitt: finale Analyse</p> <p>Datum Studienbericht: 21. Juni 2021</p> <p>Die klinische Studie wurde als Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 fortgesetzt.</p> <p>Alle in die einarmige Studie eingeschlossenen Patientinnen erhielten Setmelanotide QD verabreicht, unterbrochen von einer doppelblinden, placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase. Die Verabreichung von Placebo erfolgte hinsichtlich des Verabreichungszeitraumes verblindet und für einen Zeitraum von 4 Wochen.</p> <p><u>Rational für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u></p> <p>Die Patienten durchliefen eine Dosis- Titrationsphase von 2 bis 12 Wochen Dauer zur Bestimmung der patienten-individuell optimalen Dosierung. Während den letzten beiden Wochen der Titrationsphase erhielten die Patienten bereits die optimale Dosierung.</p> <p>Patientenindividuell bestimmte optimale Dosierung für einen Zeitraum von 10 Wochen /offene Behandlung).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Verblindeten placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase von 8 Wochen Dauer. Die Patienten, Erziehungs-berechtigte und Studienzentren waren hinsichtlich des Zeitraums der Placeboverabreichung verblindet.</p> <p>Erneute Behandlung mit der patientenindividuell bestimmten optimalen Dosierung von Setmelanotide für 32 Wochen bis zur Studienwoche 52.</p> <p>Die in der Zulassungsstudie patientenindividuell verabreichte Dosierung war in Übereinstimmung mit der zugelassenen Dosierung für die Patienten im Anwendungsgebiet.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Bestätigung eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effektes vom Setmelanotide auf das Körpergewicht von Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von sehr seltenen biallelischen Mutationen des POMC- und PCSK1 Genes mit Funktionsverlust zum Studienende nach 52 Wochen.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide – Hunger (Patienten ≥ 12 Jahre) – Körperfett (%-Änderung der Körperfettmasse) – Glucose-Parameter (Nüchtern-Glucose, HbA1c, OGTT (oraler Glucose-Toleranztest)) – Hüftumfang – Umkehrung der erreichten Gewichts- und Hungerreduktion während der verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase. <p><u>Tertiäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Prozentuale Änderung der Körpermasse und Knochendichte – Nüchtern-Lipide (Cholesterol und Triglyzeride) – Pharmakokinetik von Setmelanotide – C-reaktives Protein – Dosis-Wirkungs-Beziehung während der Titrations-Behandlungsphase – Änderung von Lebensqualität und Gesundheitsstatus <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hunger bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren – Neurokognitive Änderungen bei Patienten von 6 bis 16 Jahren – Änderung der pubertären Entwicklung von Patienten welcher das Tanner Stadium V noch nicht erreicht hatten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primärer Endpunkt und Wirksamkeitsmessgröße</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Anteil Patienten in der FAS Population mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ zum Studienende nach 52 Wochen. Es gilt die Annahme für die Null-Hypothese, dass 5% der Patienten das Studienziel erreichen. <p><u>Sekundäre Endpunkte (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes von Patienten der DUS Population zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline. – Mittlere prozentuale Änderung des wöchentlichen durchschnittlichen Hunger-Scores (most hunger over the last 24-hours)“ bei Patienten ≥ 12 Jahren der DUS Population. – Responder mit einer $\geq 25\%$ Verbesserung des Hungers gegenüber der Baseline in der FAS Population. <p><u>Weitere sekundäre, tertiäre und explorative Endpunkte (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide. – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten ≥ 18 Jahre unter Berücksichtigung des IWQOL-Lite und des SF-36. – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten < 18 Jahre unter Berücksichtigung des PedsQL und des SF-10. – Änderung des Wachstums und der Entwicklung von Patienten < 18 Jahre unter Berücksichtigung von Körpergröße, Gewicht, BMI (inklusive Z-Score Evaluation) und Knochen-reifung. – Änderung von Depressionsneigung und Suizidalität mittels den patientenberichteten Fragebogeninstrumenten PHQ-9 und C-SSRS (Anforderung der FDA für CNS-aktive Adipositas Medikamente).
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden 15 Patienten mit POMC/PCKS1-Mangel.</p> <p>Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten der FAS Population, die nach ca. einem Jahr (10-14 Monate nach Baseline) eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% gegenüber der Baseline aufwiesen. Für die Null-Hypothese wurde eine spontane Gewichtsreduktion von 5% angenommen.</p>

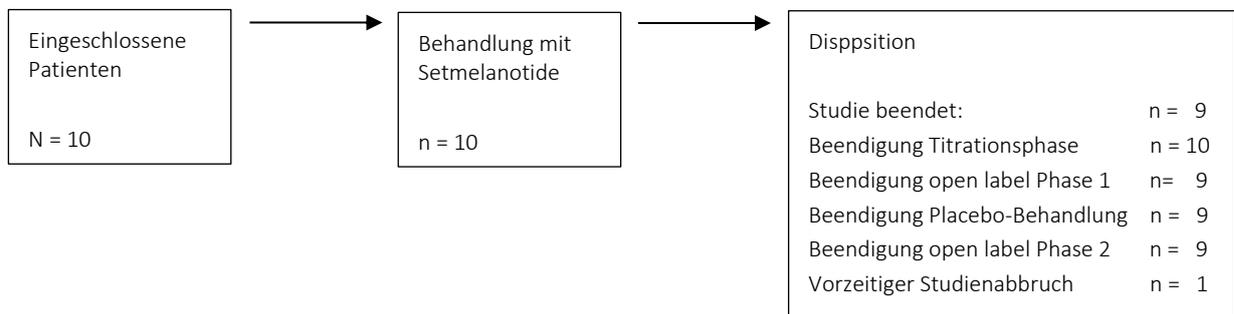
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wird erwartet, dass bei Behandlung mit Setmelanotide für 1 Jahr eine zugrundeliegende Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% für einen Gewichtsverlust von 10% besteht. Diese Annahme ergibt eine Power von mindestens 94% für einen statistisch signifikanten ($\alpha=0,05$ und $0,025$ 1-seitig, aufgrund der Diskretion der Binomialverteilung) Unterschied von der Nullhypothese von 5% für N=10 FAS-Patienten. Betrug die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeit 40%, dann resultierte eine Power von 83%. Der minimale BEOBACHTETE Anteil von N=10 Patienten mit einem Gewichtsverlust von mindestens 10% mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 52 Wochenstudiendauer war 0,3 (3 von 10).
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p><u>Zuweisungsmethode:</u></p> <p>Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten in einer initialen Behandlungsphase Setmelanotide zur Bestimmung der patientenindividuell optimalen Dosierung.</p> <p>In dieser offenen, einarmigen Studie mit einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten “Withdrawal“ Phase erhielten alle eingeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie sowohl patientenindividuell optimal dosiertes Setmelanotide als auch Placebo während der verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Die Patienten und die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p> <p>Während der doppel-blinden, placebo-kontrollierten “Withdrawal“ Phase waren sowohl die Patienten, Erziehungs-berechtigten und Studienzentren gegenüber der tatsächlich verabreichten Sequenz (Zeitraum) verblindet.</p> <p>Die doppel-blinde “Withdrawal“ Phase war für alle Patienten einheitlich terminiert und folgte unmittelbar auf die initiale offene Behandlungsphase von 10 Wochen mit Setmelanotide welche auf die anfängliche patientenindividuelle Dosistitration von 2 bis 12 Wochen Dauer folgte.</p>
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Weitere berücksichtigte Analyseeinheiten:</p> <p>Kohorte :</p> <p style="padding-left: 20px;">Pivotal – Patientenkohorte zum Zweck der Zulassung Supplement</p> <p style="padding-left: 20px;">Pivotal + supplement (Gesamt)</p> <p>Population:</p> <p style="padding-left: 20px;">Full Analysis Set (FAS)</p> <p style="padding-left: 20px;">Designated Use Set (DUS)</p> <p style="padding-left: 20px;">Per Protocol Set (PP)</p> <p style="padding-left: 20px;">Safety Analysis Set (SAS)</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt alle Patienten in der FAS Population mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10% gegenüber Baseline im Verlauf des Studienzeitraums von 52 Wochen. Die “Null-Hypothese“ ist definiert als ein Anteil geringer oder gleich 5%, die “alternative Hypothese“ war definiert als ein Anteil >5%. Die Analyse erfolgte mittels eines exakten Binomialtest und einem einseitigen 5% Signifikanzniveau, ein korrespondierender zweiseitiger 90% Konfidenzintervall wurde unter Anwendung der exakten Clopper-Pearson Methode kalkuliert. Für kontinuierliche Endpunkte wurde der Messwert zur Baseline als Co-Variable in der linearen “mixed effect model-based“ Analyse berücksichtigt.</p> <p>Kategoriale Variablen: Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten.</p> <p>Kontinuierliche Variablen: Darstellung der Anzahl Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum.</p> <p>Statistische Tests für den primären Endpunkt waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ und Darstellung des 95% Konfidenzintervalls.</p>
12	Patientenfluss	<p>In die klinische Studie wurden 15 Patienten eingeschlossen, wovon 10 Patienten der pivotalen Kohorte und 5 Patienten der supplement Kohorte zugeordnet waren.</p> <p>Alle Patienten, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen einen einheitlichen fünfstufigen Patientenfluss:</p> <p style="padding-left: 20px;">– Screening: Studientag -28 bis -1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<ul style="list-style-type: none"> – Offene Dosistitration mit Setmelanotide: Woche 2 bis 12 – Offene Behandlungsphase mit patientenindividuell optimaler Dosierung von Setmelanotide: Dauer 10 Wochen – Verblindete placebo-kontrollierte “Withdrawal Phase“ mit Verabreichung von Placebo: Dauer 8 Wochen – Offene Behandlungsphase mit patientenindividuell optimaler Dosierung von Setmelanotide: Dauer 32 Wochen – Für Patienten welche die Studie erfolgreich beendet hatten bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. – Alle 15 screened Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten Studienmedikation – 12 Patienten beendeten die Studie, davon 9 (90%) Patienten der pivotalen Kohorte und 3 (60%) der supplement Kohorte – 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, davon: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient lost to follow up ○ 1 Patient wegen Protokollverletzung ○ 1 Patient wegen fehlender Wirksamkeit (Gewichtsreduktion < 5kg) <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Alle 10 Patienten der pivotalen Kohorte (FAS Population) wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt.</p> <p><u>Nachbeobachtung</u></p> <p>Für Patienten die die Studie erfolgreich beendet hatten bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung in einer offen geführten Nachbeobachtungsstudie (RM-493-022) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotide.</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan</u></p> <p>Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Version 1.0 vom 08. Juni 2016) resultieren aus 13 Amendments mit Gültigkeit für einzelne teilnehmende Ländern oder allen teilnehmenden Studienzentren.</p> <p>Die vorgenommenen Anpassungen resultierten u.a. aus regulatorischen Anforderungen und studientechnischen Klarstellungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, der Dokumentation demografischer Daten im CRF, der Dosistitration, des Schmerzmanagements der Patienten und Verwendung empfängnisverhütender Mittel.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<u>Studiendauer:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																										
	Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Einschluss erster Patient: 14. Februar 2017 Studienende/Last Visit Last Patient (LVLP): 20. Mai 2019																																																										
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>) 	<p>Patienten; Anzahl (%)</p> <p>Alle Patienten (Gesamt) 15 (100 %)</p> <p>Pivotal Kohorte (Pivotal) 10 (67 %)</p> <p>Supplement Kohorte (Supplement) 5 (33 %)</p> <p>Alter; Kategorie (%)</p> <table> <tr> <td>Gesamt</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>5 (33,3);</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>10 (66,6)</td> </tr> <tr> <td>Pivotal</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>2 (20,0);</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>8 (80,0)</td> </tr> <tr> <td>Supplement</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>3 (60,0);</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>2 (40,0)</td> </tr> </table> <p>Geschlecht; Anzahl (%)</p> <table> <tr> <td>Gesamt</td> <td>weiblich</td> <td>6 (40,0);</td> <td>männlich</td> <td>9 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Pivotal</td> <td>weiblich</td> <td>5 (50,0);</td> <td>männlich</td> <td>5 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Supplement</td> <td>weiblich</td> <td>1 (20,0);</td> <td>männlich</td> <td>4 (80,0)</td> </tr> </table> <p>Land; Anzahl (%) -</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Alle</th> <th>Pivotal</th> <th>Supplement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Belgien</td> <td>2 (13,3)</td> <td>0</td> <td>2 (40,0)</td> </tr> <tr> <td>Frankreich</td> <td>2 (13,3)</td> <td>1 (20,0)</td> <td>1 (10,0)</td> </tr> <tr> <td>Deutschland</td> <td>7 (46,7)</td> <td>7 (70,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kanada</td> <td>1 (6,7)</td> <td>1 (10,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Spanien</td> <td>2 (13,3)</td> <td>0</td> <td>2 (40,0)</td> </tr> <tr> <td>USA</td> <td>1 (10,0)</td> <td>0 (10,0)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>jeweils SAS Population</p>	Gesamt	< 12 Jahre	5 (33,3);	≥ 12 Jahre	10 (66,6)	Pivotal	< 12 Jahre	2 (20,0);	≥ 12 Jahre	8 (80,0)	Supplement	< 12 Jahre	3 (60,0);	≥ 12 Jahre	2 (40,0)	Gesamt	weiblich	6 (40,0);	männlich	9 (60,0)	Pivotal	weiblich	5 (50,0);	männlich	5 (50,0)	Supplement	weiblich	1 (20,0);	männlich	4 (80,0)		Alle	Pivotal	Supplement	Belgien	2 (13,3)	0	2 (40,0)	Frankreich	2 (13,3)	1 (20,0)	1 (10,0)	Deutschland	7 (46,7)	7 (70,0)	0	Kanada	1 (6,7)	1 (10,0)	0	Spanien	2 (13,3)	0	2 (40,0)	USA	1 (10,0)	0 (10,0)	0
Gesamt	< 12 Jahre	5 (33,3);	≥ 12 Jahre	10 (66,6)																																																								
Pivotal	< 12 Jahre	2 (20,0);	≥ 12 Jahre	8 (80,0)																																																								
Supplement	< 12 Jahre	3 (60,0);	≥ 12 Jahre	2 (40,0)																																																								
Gesamt	weiblich	6 (40,0);	männlich	9 (60,0)																																																								
Pivotal	weiblich	5 (50,0);	männlich	5 (50,0)																																																								
Supplement	weiblich	1 (20,0);	männlich	4 (80,0)																																																								
	Alle	Pivotal	Supplement																																																									
Belgien	2 (13,3)	0	2 (40,0)																																																									
Frankreich	2 (13,3)	1 (20,0)	1 (10,0)																																																									
Deutschland	7 (46,7)	7 (70,0)	0																																																									
Kanada	1 (6,7)	1 (10,0)	0																																																									
Spanien	2 (13,3)	0	2 (40,0)																																																									
USA	1 (10,0)	0 (10,0)	0																																																									
a: nach TREND 2004.																																																												

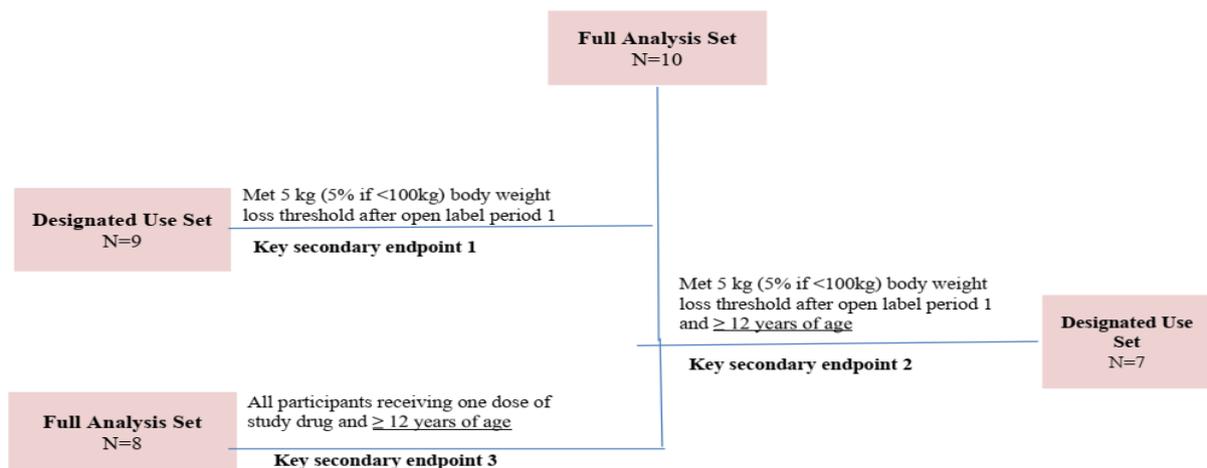
Abbildung 10: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-012 (pivotale Kohorte)



Der vorzeitige Studienabbruch von Patient 012-003-001 erfolgte aufgrund fehlender Wirksamkeit.

Quelle: CSR RM-493-012, Tabelle 9 [21]

Abbildung 11: Patientenpopulation der pivotalen Kohorte für Zulassungsstudie RM-493-012



Quelle: CSR RM-493-012, Abbildung 4 [21]

Tabelle 4-103: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-015 (NCT03287960) – *An open-label, 1-year trial, including a double-blind placebo-controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, in leptin receptor (LEPR) deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function LEPR genetic mutation– nach TREND*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Für pädiatrische und erwachsene Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund biallelischen Mutationen des LEPR Genes mit vollständigem Funktionsverlust stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung erlauben.</p> <p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin 4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des Melanocortin Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. Kausale Ursache der Störung des MC4R Signalweges ist bei den betroffenen Patienten ein bereits im frühen Säuglingsalter wirksam werdender Verlust funktionaler Varianten des POMC-Genes, des PCSK1-Genes und/oder des LEPR Genes mit ausgeprägtem Hunger und Adipositas als unmittelbare, dauerhafte und schwerwiegende Folge. Für das betrachtete Anwendungsgebiet sind genetische Störungen des POMC-, PCSK1- oder LEPR-Signalweges kausale Ursache der Erkrankung und bestimmend für das Ausmaß und den Verlauf der Erkrankung.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Zulassungsstudie RM-493-015 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotide bei Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von LEPR Mangel über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.</p>
-		
3	<p>Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) 	<p>RM-493-015 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie, die in 5 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Niederlande und Großbritannien durchgeführt wurde.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Bi-allelischer, homozygoter oder compound heterozygoter (unterschiedliche Mutationen auf den betroffenen Allelen) genetischer Status für das LEPR-Gen mit Vorliegen einer funktionslosen (loss of function, LOS) Variante für alle Allele und in Folge davon schwerer Adipositas. Alter 6 Jahre und älter. Für Patienten ≥ 18 Jahre, Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m² Für Kinder und Heranwachsende Adipositas ≥ 95th Percentile für die jeweilige Altersgruppe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten und/oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sind in der Lage gut mit den Prüfarzten zu kommunizieren, verstehen die Studieninformationen und willigen nach Aufklärung schriftlich in die Studie ein. – Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter willigen in die Verwendung von empfängnisverhütenden Mittel in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls ein. – Männliche Patienten mit weiblichem Partner stimmen einer “double barrier“ Empfängnisverhütung zu und leisten keine Samenspende während und bis 90 Tage nach Studienende. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kürzlich zurückliegende Intensivdiät und/oder Fitnesstraining mit oder ohne Verabreichung von gewichtsreduzierenden Mitteln inklusive pflanzliche Präparate, welche zu einem Gewichtsverlust oder Gewichtsstabilisierung geführt haben. – Frühere biatrische OP mit einer dauerhaften Gewichtsreduktion von >10% gegenüber der Baseline vor OP. Patienten mit einem Gewichtsverlust <10% oder nicht erfolgreiche OP kamen für eine Studienteilnahme in Frage. – Diagnose für Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Persönlichkeitsstörung oder sonstige Erkrankungen entsprechend dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) mit einer erwarteten negativen Auswirkung auf die Compliance nach Einschätzung des Prüfarztes. – PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) Score von ≥ 15. – C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) suizidale Ideation vom Typ 4 oder 5, frühere Selbstmordversuche oder selbstmörderisches Verhalten im letzten Monat. – Derzeit schwere, stabile restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung als Konsequenz einer schweren Adipositas, schwere Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 3) oder onkologische Erkrankungen mit einer möglichen Auswirkung auf die Studienergebnisse. – Vergangene oder aktuell eingeschränkte Nierenfunktion mit klinisch relevanten abnormalen Kreatinin, blood urea nitrogen (BUN)- oder Urinbestandteile (z.B. Albuminurie) oder moderaten bis schwerer renalen Dysfunktion (Cockcroft Gault equation <30 ml/min) – Eigene oder familiäre Vorgeschichte von Hautkrebs oder Melanom oder Vorgeschichte mit okulokutaner Albinismus. – Signifikante dermatologische Befunde mit Bezug zu Melanoma oder prä-melanoma Hautläsionen als Ergebnis einer, von einem qualifizierten Dermatologen durchgeführten umfangreichen Hautuntersuchung. – Fehlende Eignung nach Auffassung des Prüfarztes. – Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit Gabe von Prüfmedikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. – Überempfindlichkeit für die Studienmedikation. – Fehlende Eignung für ein Medikationsregime mit QD Injektion. – Patienten mit institutioneller Unterbringung oder Abhängigkeit vom Prüfarzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Studiendauer 52 Wochen</p> <p>Einschluss erster Patient: 08. Januar 2018</p> <p>Finale Analyse</p> <p>Alle in die einarmige Studie eingeschlossenen Patientenn erhielten Setmelanotide QD verabreicht, unterbrochen von einer doppelblinden, placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase Die Verabreichung von Placebo erfolgte hinsichtlich des Verabreichungszeitraumes verblindet und für einen Zeitraum von 4 Wochen.</p> <p><u>Rational für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u></p> <p>Die Patienten durchliefen eine Dosis- Titrationsphase von 2 bis 12 Wochen Dauer zur Bestimmung der patienten-individuell optimalen Dosierung. Während den letzten beiden Wochen der Titrationsphase erhielten die Patienten bereits die optimale Dosierung.</p> <p>Patientenindividuell bestimmte optimale Dosierung für einen Zeitraum von 10 Wochen /offene Behandlung).</p> <p>Verblindete placebo-kontrollierte „Withdrawal“ Phase von 8 Wochen Dauer. Die Patienten, Erziehungsberechtigte und Studienzentren waren hinsichtlich des Zeitraums der Placebo-verabreichung verblindet.</p> <p>Erneute Behandlung mit der patientenindividuell bestimmten optimalen Dosierung von Setmelanotide für 32 Wochen bis zur Studienwoche 52.</p> <p>Die in der Zulassungsstudie patientenindividuell verabreichte Dosierung war in Übereinstimmung mit der zugelassenen Dosierung für die Patienten im Anwendungsgebiet.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Bestätigung eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effektes vom Setmelanotide auf das Körpergewicht von Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von sehr seltenen biallelischen Mutationen des LEPR Genes mit Funktionsverlust zum Studienende nach 52 Wochen.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide – Hunger (Patienten ≥ 12 Jahre) – Körperfett (%-Änderung der Körperfettmasse) – Glucose-Parameter (Nüchtern-Glucose, HbA1c, OGTT (oraler Glucose-Toleranztest)) – Hüftumfang

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Umkehrung der erreichten Gewichts- und Hungerreduktion während der verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase. <p><u>Tertiäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Prozentuale Änderung der Körpermasse und Knochendichte – Nüchtern-Lipide (Cholesterol und Triglyzeride) – Pharmakokinetik von Setmelanotide – C-reaktives Protein – Dosis-Wirkungs-Beziehung während der Titrations-Behandlungsphase – Änderung von Lebensqualität und Gesundheitsstatus <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hunger bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren – Neurokognitive Änderungen bei Patienten von 6 bis 16 Jahren – Änderung der pubertären Entwicklung von Patienten welcher das Tanner Stadium V noch nicht erreicht hatten
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primärer Endpunkt und Wirksamkeitsmessgröße</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Anteil Patienten in der FAS Population mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ zum Studienende nach 52 Wochen. Es gilt die Annahme für die Null-Hypothese, dass 5% der Patienten das Studienziel erreichen. <p><u>Sekundäre Endpunkte (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes von Patienten der DUS Population zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline. – Mittlere prozentuale Änderung des wöchentlichen durchschnittlichen Hunger-Scores (most hunger over the last 24-hours)“ bei Patienten ≥ 12 Jahren der DUS Population. – Responder mit einer $\geq 25\%$ Verbesserung des Hungers gegenüber der Baseline in der FAS Population. <p><u>Weitere sekundäre, tertiäre und explorative Endpunkte (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide. – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten ≥ 18 Jahre unter Berücksichtigung des IWQOL-Lite und des SF-36. – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten < 18 Jahre unter Berücksichtigung des PedsQL und des SF-10. – Änderung des Wachstums und der Entwicklung von Patienten < 18 Jahre unter Berücksichtigung von Körpergröße, Gewicht, BMI (inklusive Z-Score Evaluation) und Knochen-reifung. <p>Änderung von Depressionsneigung und Suizidalität mittels den patientenberichteten Fragebogeninstrumenten PHQ-9 und C-SSRS (Anforderung der FDA für CNS-aktive Adipositas Medikamente).</p>
7	Fallzahl	<u>Stichprobengröße</u>

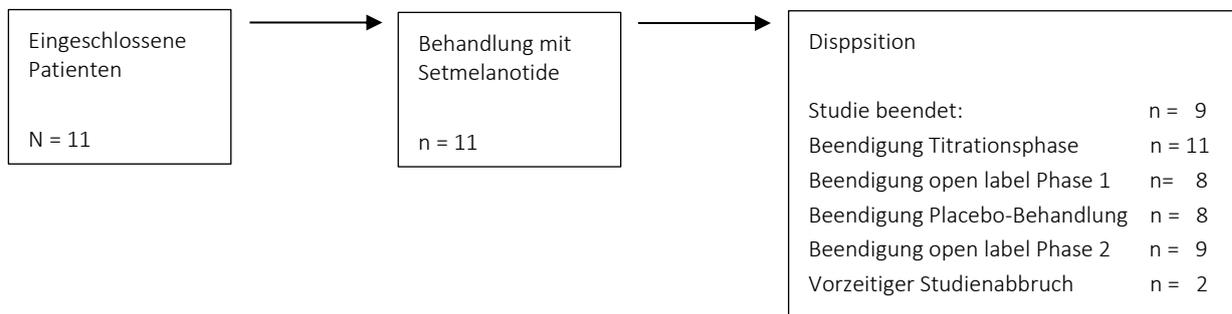
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<p>In die Studie eingeschlossen wurden 13 Patienten mit LEPR-Mangel.</p> <p>Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten der FAS Population, die nach ca. einem Jahr (10-14 Monate nach Baseline) eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% gegenüber der Baseline aufwiesen. Für die Null-Hypothese wurde eine Gewichtsreduktion von 5% angenommen.</p> <p>Es wird erwartet, dass bei Behandlung mit Setmelanotide für 1 Jahr eine zugrundeliegende Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% für einen Gewichtsverlust von 10% besteht. Diese Annahme ergibt eine Power von mindestens 94% für einen statistisch signifikanten ($\alpha=0,05$ und $0,025$ 1-seitig, aufgrund der Diskretion der Binomialverteilung) Unterschied von der Nullhypothese von 5% für $N=10$ FAS-Patienten. Betrug die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeit 40%, dann resultierte eine Power von 83%. Der minimale BEOBACHTETE Anteil von $N=10$ Patienten mit einem Gewichtsverlust von mindestens 10% mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 52 Wochenstudiendauer war 0,3 (3 von 10).</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p><u>Zuweisungsmethode:</u></p> <p>Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten in einer initialen Behandlungsphase Setmelanotide zur Bestimmung der patientenindividuell optimalen Dosierung.</p> <p>In dieser offenen, einarmigen Studie mit einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase erhielten alle eingeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie sowohl patientenindividuell optimal dosiertes Setmelanotide als auch Placebo während der verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p>	<p>Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Die Patienten und die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p> <p>Während der doppel-blinden, placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase waren sowohl die Patienten, Erziehungs-berechtigten und Studienzentren gegenüber der tatsächlich verabreichten Sequenz (Zeitraum) verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die doppel-blinde “Withdrawal“ Behandlungsphase war für alle Patienten einheitlich terminiert und folgte unmittelbar auf die initiale offene Behandlungsphase von 10 Wochen mit Setmelanotide welche auf die anfängliche patientenindividuelle Dosistitration von 2 bis 12 Wochen Dauer folgte.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patienten</p> <p>Weitere berücksichtigte Analyseeinheiten:</p> <p>Kohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pivotal Supplement Pivotal + supplement (Gesamt) <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> Full Analysis Set (FAS) Designated Use Set (DUS) Per Protocol Set (PP) Safety Analysis Set (SAS)
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt alle Patienten in der FAS Population mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10% gegenüber Baseline im Verlauf des Studienzeitraums von 52 Wochen. Die “Null-Hypothese“ ist definiert als ein Anteil geringer oder gleich 5%, die “alternative Hypothese“ war definiert als ein Anteil >5%. Die Analyse erfolgte mittels eines exakten Binomialtest und einem einseitigen 5% Signifikanzniveau, ein korrespondierender zweiseitiger 90% Konfidenzintervall wurde unter Anwendung der exakten Clopper-Pearson Methode kalkuliert. Für kontinuierliche Endpunkte wurde der Messwert zur Baseline als Co-Variable in der linearen “mixed effect model-based“ Analyse berücksichtigt.</p> <p>Kategoriale Variablen: Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten.</p> <p>Kontinuierliche Variablen: Darstellung der Anzahl Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	Statistische Tests für den primären Endpunkt waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ und Darstellung des 95% Konfidenzintervalls.
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen 	<p>In die klinische Studie wurden 13 Patienten eingeschlossen, wovon 11 Patienten in die pivotale Kohorte und 2 Patienten der supplement Kohorte zugeordnet waren.</p> <p>Alle Patienten, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen folgenden Patientenfluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Screening: Studientag: Tag -28 bis -1 – Offene Dosistitration mit Setmelanotide: variabel, Woche 2 bis 12 – Offene Behandlungsphase mit patientenindividuell optimaler Dosierung von Setmelanotide: Dauer 10 Wochen – Verblindete placebo-kontrollierte “Withdrawal Phase“ mit Verabreichung von Placebo: Dauer 8 Wochen – Offene Behandlungsphase mit patientenindividuell optimaler Dosierung von Setmelanotide: Dauer 32 Wochen – Alle 15 screened Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten Studienmedikation – 13 Patienten beendeten die Studie, davon 9 (81,8%) Patienten der pivotalen Kohorte und 4 (100%) der supplement Kohorte – 2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, davon: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient wegen unerwünschtem Ereignis ○ 1 Patient wegen Tod <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Alle 11 Patienten der pivotalen Kohorte (FAS Population) wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt.</p> <p><u>Nachbeobachtung</u></p> <p>Für die Patienten bestand keine Möglichkeit für einen Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie.</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan</u></p> <p>Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Version 1.0 vom 30. Mai 2017) resultieren aus 6 Amendments mit Gültigkeit für einzelne teilnehmende Ländern oder alle teilnehmenden Studienzentren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																						
	<ul style="list-style-type: none"> Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Die vorgenommenen Anpassungen resultierten u.a. aus regulatorischen Anforderungen und studientechnischen Klarstellungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, der Dokumentation demografischer Daten im CRF, der Dosistitration, des Schmerzmanagements der Patienten und Verwendung empfängnisverhütender Mittel.																																																						
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<u>Studiendauer:</u> Einschluss erster Patienten: 08. Januar 2018 Finale Analyse																																																						
14	Deskriptive Daten <ul style="list-style-type: none"> Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>) 	Patienten; Anzahl (%) <table> <tr> <td>Alle Patienten (Gesam)</td> <td>15 (100 %)</td> </tr> <tr> <td>Pivotal Kohorte (Pivotal)</td> <td>11 (73,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Supplement Kohorte (Supplement)</td> <td>4 (26,7 %)</td> </tr> </table> Alter, Kategorie (%) <table> <tr> <td>Gesamt</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>1 (6,7%)</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>14 (93,3%)</td> </tr> <tr> <td>Pivotal</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>0;</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>11 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Supplement</td> <td>< 12 Jahre</td> <td>1 (25,0%);</td> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>3 (75,0%)</td> </tr> </table> Geschlecht, Anzahl (%) <table> <tr> <td>Gesamt</td> <td>weiblich</td> <td>9 (60,0);</td> <td>männlich</td> <td>6 (40,0%)</td> </tr> <tr> <td>Pivotal</td> <td>weiblich</td> <td>8 (72,7);</td> <td>männlich</td> <td>3 (27,3%)</td> </tr> <tr> <td>Supplement</td> <td>weiblich</td> <td>1 (25,0%)</td> <td>männlich</td> <td>3 (75,0%)</td> </tr> </table> Land, Anzahl (%) <table> <tr> <td></td> <td>Gesamt</td> <td>Piv. Kohorte</td> </tr> <tr> <td>Deutschland</td> <td>4 (26,7%)</td> <td>3 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>Frankreich</td> <td>6 (40,0%)</td> <td>4 (36,6)</td> </tr> <tr> <td>Niederlande</td> <td>3 (20,0%)</td> <td>3 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>United Kingdom</td> <td>1 (6,7%)</td> <td>1 (9,1)</td> </tr> <tr> <td>Canada</td> <td>1 (6,7%)</td> <td></td> </tr> </table> jeweils SAS Population	Alle Patienten (Gesam)	15 (100 %)	Pivotal Kohorte (Pivotal)	11 (73,3 %)	Supplement Kohorte (Supplement)	4 (26,7 %)	Gesamt	< 12 Jahre	1 (6,7%)	≥ 12 Jahre	14 (93,3%)	Pivotal	< 12 Jahre	0;	≥ 12 Jahre	11 (100%)	Supplement	< 12 Jahre	1 (25,0%);	≥ 12 Jahre	3 (75,0%)	Gesamt	weiblich	9 (60,0);	männlich	6 (40,0%)	Pivotal	weiblich	8 (72,7);	männlich	3 (27,3%)	Supplement	weiblich	1 (25,0%)	männlich	3 (75,0%)		Gesamt	Piv. Kohorte	Deutschland	4 (26,7%)	3 (27,3)	Frankreich	6 (40,0%)	4 (36,6)	Niederlande	3 (20,0%)	3 (27,3)	United Kingdom	1 (6,7%)	1 (9,1)	Canada	1 (6,7%)	
Alle Patienten (Gesam)	15 (100 %)																																																							
Pivotal Kohorte (Pivotal)	11 (73,3 %)																																																							
Supplement Kohorte (Supplement)	4 (26,7 %)																																																							
Gesamt	< 12 Jahre	1 (6,7%)	≥ 12 Jahre	14 (93,3%)																																																				
Pivotal	< 12 Jahre	0;	≥ 12 Jahre	11 (100%)																																																				
Supplement	< 12 Jahre	1 (25,0%);	≥ 12 Jahre	3 (75,0%)																																																				
Gesamt	weiblich	9 (60,0);	männlich	6 (40,0%)																																																				
Pivotal	weiblich	8 (72,7);	männlich	3 (27,3%)																																																				
Supplement	weiblich	1 (25,0%)	männlich	3 (75,0%)																																																				
	Gesamt	Piv. Kohorte																																																						
Deutschland	4 (26,7%)	3 (27,3)																																																						
Frankreich	6 (40,0%)	4 (36,6)																																																						
Niederlande	3 (20,0%)	3 (27,3)																																																						
United Kingdom	1 (6,7%)	1 (9,1)																																																						
Canada	1 (6,7%)																																																							
a: nach TREND 2004.																																																								

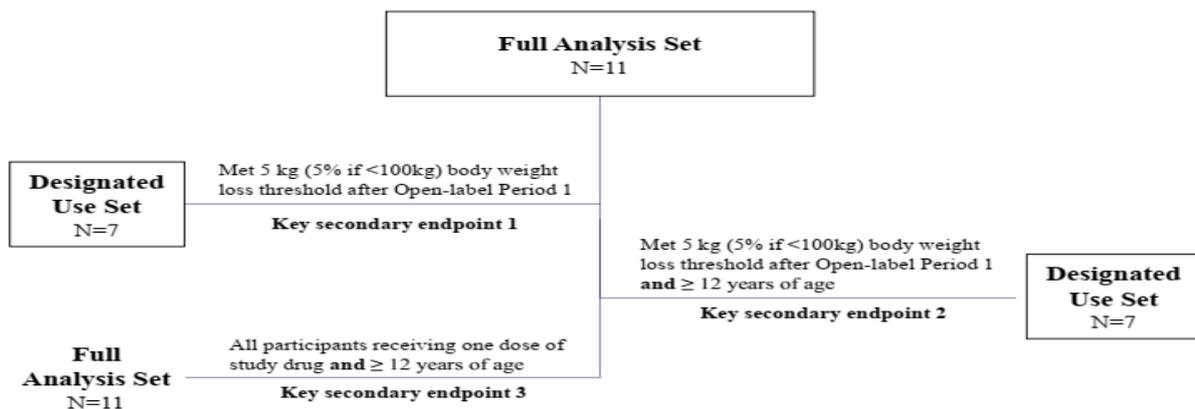
Abbildung 12: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-015 (pivotale Kohorte)



Patientin 002-001 beendete die Studie vorzeitig wegen einem tödlichen Verkehrsunfall, Patient 002-005 aufgrund von Grade 1 Eosinophilie was gemäß Prüfarzt möglicherweise durch Setmelanotide verursacht worden war

Quelle: CSR RM-493-015, Tabelle 8 [31]

Abbildung 13: Patientenpopulation der pivotalen Kohorte für Zulassungsstudie RM-493-015



Quelle: CSR RM-493-015, Abbildung 4 [31]

Tabelle 4-104: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-022 (NCT03651765) – *Long term extension trial of Setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway.* - nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Für pädiatrische und erwachsene Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund biallelischen Mutationen des POMC-, PCSK1- oder LEPR-Genes mit vollständigem Funktionsverlust stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung erlauben.</p> <p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin 4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des Melanocortin Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. Kausale Ursache der Störung des MC4R Signalwegs ist bei den betroffenen Patienten ein bereits im frühen Säuglingsalter wirksam werdender Verlust funktionaler Varianten des POMC-Genes, des PCSK1-Genes und/oder des LEPR Genes mit ausgeprägtem Hunger und Adipositas als unmittelbare, dauerhafte und schwerwiegende Folge. Für das betrachtete Anwendungsgebiet sind genetische Störungen des POMC-, PCSK1- oder LEPR-Signalweges kausale Ursache der Erkrankung und bestimmend für das Ausmaß und den Verlauf der Erkrankung.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotide bei Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1-Mangel über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.</p> <p>Ziel der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 war es, die Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei Patienten zu untersuchen, welche die Studien RM-493-012 (POMC-Mangel Adipositas) und RM-493-014 (LEPR-Mangel Adipositas) erfolgreich beendet hatten und in eine Teilnahme eingewilligt hatten. In der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden 7 Patienten aus der Studie RM-493-012.</p>
-		
3	Patienten	RM-493-022 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie, die in 5 Studienzentren in Canada (n=1), Deutschland (n=1) und USA (n=3) durchgeführt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>In der vorliegenden Analyse werden ausschließlich Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Studie RM-493-012 berücksichtigt.</p> <p>Einschlusskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren welche erfolgreich und mit adäquater Sicherheit die aktive Behandlungsphase in einer früheren klinischen Studie mit Setmelanotide beendet hatten. – Patienten und/oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sind in der Lage gut mit den Prüfern zu kommunizieren, verstehen die Studieninformationen und willigen nach Aufklärung schriftlich in die Studie ein. – Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter willigen in die Verwendung von empfängnisverhütenden Mittel in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Studienprotokolls ein. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aktuelle, klinisch relevante Erkrankung, mit einer möglichen Auswirkung auf die Ergebnisse der Studie. – Schwangerschaft und/oder Stillzeit. – Diagnose für Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Persönlichkeitsstörung oder sonstige Erkrankungen entsprechend dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) mit einer erwarteten negativen Auswirkung auf die Compliance nach Einschätzung des Prüfers. – PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) Score von ≥ 15. – C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) suizidale Ideation vom Typ 4 oder 5, frühere Selbstmordversuche oder selbstmörderisches Verhalten im letzten Monat. – Vorliegende schwere stabile restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung als Konsequenz einer schweren Adipositas, Evidenz einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 3) oder onkologische Erkrankungen mit möglicher Auswirkung auf die Studienergebnisse – Vorgeschichte schwerwiegender Lebererkrankungen oder aktuell vorliegende abnormale Lebertests (u.a. ALT, AST). – Vergangene oder aktuell eingeschränkte Nierenfunktion mit klinisch relevanten abnormalem Kreatinin, blood urea nitrogen (BUN)- oder Urinbestandteile (z.B. Albuminurie) oder moderaten bis schwerer renalen Dysfunktion (Cockcroft Gault equation < 30 ml/min) – Eigene oder familiäre Vorgeschichte von Hautkrebs oder Melanom oder Vorgeschichte mit okulokutaner Albinismus. – Signifikante dermatologische Befunde mit Bezug zu Melanoma oder prä-melanoma Hautläsionen als Ergebnis eines, von einem qualifizierten Dermatologen durchgeführten umfangreichen Hautuntersuchung. – Fehlende Eignung für Studienteilnahme nach Auffassung des Prüfers – Überempfindlichkeit auf die Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Fehlende Eignung zum Umgang mit der Studienmedikation (Injektion) – Personen die unter Betreuung stehen oder in einem Anhängigkeitsverhältnis vom Prüfarzt, Studienzentrum oder Sponsor der Studie
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Studiendauer</p> <p>Einschluss erster Patient: 03. Juli 2018</p> <p>Verfügbarer Datenschnitt: 09. Mai 2019</p> <p><u>Rational für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u></p> <p>Die verabreichte Dosierung entsprach der, in früheren Studien mit Setmelanotide bestimmten, patientenindividuell optimalen Dosierung.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide (Imcivree®) bei Patienten, welche frühere klinische Studien zu Adipositas in Zusammenhang mit genetischen Defekten oberhalb des MC4 Rezeptors im Leptin-Melanocortin Pathways erfolgreich beendet hatten.</p> <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <p>Untersuchung des Effektes von Setmelanotide auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gewichtskontrolle oder fortgesetzte Gewichtsreduktion – Hunger – Prozentuale Veränderung der Körperfettmasse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Prozentuale Veränderung der Gesamt-Körpermasse, non-bone lean mass und Knochendichte – Hüftumfang – Nüchtern-Lipide – Lebensqualität und Gesundheitsstatus – Biomarker die prädiktiv für eine positive Wirkung von Setmelanotide sind und/oder deren Änderung prädiktiv für eine spätere Änderung des Körpergewichtes ist
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotide, bestimmt als die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen sowie Änderungen von körperlichen Untersuchungen, EKGs, Vitalzeichen, Laborwerte und Irritationen der Injektionsstelle. <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Jährliche durchschnittliche prozentuale Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline – Hunger, untersucht bei jedem Studienvisit mit Hilfe eines Fragebogens sowie 2 globalen Fragen – Jährliche körperliche Konstitution, inklusive Gewichtsverlust, Verlust an Körperfett sowie non-bone lean mass – Hüftumfang, gemessen in Übereinstimmung mit den Kriterien des US National Heart Lung and Blood Institute (2000 NHLBI) – Potentielle Verbesserungen der Lipide – Untersuchung der Lebensqualität (IWQoL-Lite, PedsQL, SF-36 und SF-10) – Biomarker
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden 16 Patienten, davon:</p> <p>7 Patienten aus RM-493-012 mit POMC-Mangel Adipositas 9 Patienten aus RM-493-014 mit LEPR-Mangel Adipositas</p> <p>In der vorgelegten Analyse für die Nutzenbewertung werden die 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas. Folgende Datenschnitte finden Berücksichtigung:</p> <p>7 Patienten gesamt; davon 5 Patienten zum Datenschnitt nach 37 Wochen 2 Patienten zum Datenschnitt nach 13 Wochen</p> <p>Die Gesamtdauer der Behandlung mit Imcivree® reichte von 75 Wochen (Minimum) bis 116 Wochen (Maximum) mit einem Mittelwert von 101 Wochen. Die Dauer der Behandlung mit Imcivree® im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie reichte von 16 Wochen (Minimum) bis 44 Wochen (Maximum) mit einem Mittelwert von 35 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Nachbeobachtungsstudie aufgenommen und erhielten die patientenindividuell optimierte Dosierung von Setmelanotide aus der Indexstudie.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Nicht zutreffend</p> <p>Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Die Patienten und die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung in der Nachbeobachtungsstudie nicht verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Bezeichnung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – POMC-Mangel Adipositas aus Studie RM-493-012 : N = 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Da die Patientenzahl sehr gering ist erfolgten vielfältige Bemühungen, alle Patienten in der Studie zu halten. Es erfolgte keine Imputation von fehlenden Daten. In Zusammenhang mit explorativen Endpunkten wurden keine Anpassungen für Multiplicity vorgenommen.</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte für Ereignisse in Zusammenhang der Studienbehandlung, definiert als AE nach Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p>
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden 	<p>In die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossen wurden 16 Patienten von denen 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas im vorliegenden Datenschnitt berücksichtigt sind.</p> <p>Alle eingeschlossenen und berücksichtigten Patienten erhielten eine Behandlung mit Setmelanotide mit der in der Indexstudie patientenindividuell optimal bestimmten Dosierung.</p> <p><u>Datenschnitte und berücksichtigte Anzahl Patienten</u></p> <p>Woche 1: 7 von 7 (100%) Patienten Woche 13: 7 von 7 (100%) Patienten Woche 25: 5 von 7 (71%) Patienten Woche 37: 5 von 7 (71%) Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (<i>lost to follow-up</i>), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Version 1.0 vom 09. Januar 2018) resultieren aus 3 Amendments für einzelne teilnehmende Ländern oder allen teilnehmenden Studienzentren. Die vorgenommenen Anpassungen beziehen sich u.a. auf Aspekte der Studiendurchführung und regulatorische Anforderungen.
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Einschluss erster Patienten: 03. Juli 2018</p> <p>Datenschnitt: 09. Mai 2019</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen • Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen • Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen 	<p>Patienten, Anzahl (%)</p> <p>Alle Patienten (Gesamt) 7 (100 %)</p> <p>Alter: mean (SD): 18,1 Jahre (4,10)</p> <p>Geschlecht; n (%): weiblich 3 (42,9%); männlich 4 (57,1%)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="304 280 679 392">• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)	
a: nach TREND 2004.		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-105: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RM-493-012 (NCT 02896192)

Studie: RM-493-012 (NCT 02896192)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>An open-label, 1-year trial, including a double-blind placebo-controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, in early onset POMC deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function POMC or PCSK1 genetic mutation</i>	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RM-493-012 war eine offene, multizentrische Phase III Studie mit einer doppelblinden, placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase" zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei Patienten mit POMC/PCSK1-Mangel Adipositas. Patienten mit POMC-Mangel Adipositas welche die Studie erfolgreich beendet hatten, konnten in die offene Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 übernommen werden

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Die Studie war einarmig mit einer doppelblinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Aufgrund der Einarmigkeit der Studie besteht keine Möglichkeit für eine zeitliche Parallelität.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Aufgrund der Einarmigkeit der Studie besteht keine Möglichkeit für einen Gruppenvergleich.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Die Prüfer und sonstige Studienbeteiligte waren hinsichtlich des genauen Zeitraumes für die verblindete "Withdrawal-Phase" mit Placebobehandlung verblindet.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Die Prüfer und sonstige Studienbeteiligte waren hinsichtlich des genauen Zeitraumes für die verblindete "Withdrawal-Phase" mit Placebobehandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Körpergewicht – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: BMI – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Hüftumfang – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Hunger – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Lebensqualität (IWQOL, PedsQL) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (alle Formen) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

Tabelle 4-106: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: RM-493-015 (NCT 03287960)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>An open-label, 1-year trial, including a double-blind placebo-controlled withdrawal period, of setmelanotide (RM-493), a melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, in leptin receptor (LEPR) deficiency obesity due to bi-allelic loss-of-function LEPR genetic mutation</i>	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RM-493-015 war eine offene, multizentrische Phase III Studie mit einer doppelblinden, placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase" zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei Patienten mit POMC/PCKS1-Mangel Adipositas. Patienten mit POMC-Mangel Adipositas welche die Studie erfolgreich beendet hatten, konnten in die offene Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 übernommen werden

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Aufgrund der Einarmigkeit der Studie besteht keine Möglichkeit für eine zeitliche Parallelität.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Aufgrund der Einarmigkeit der Studie besteht keine Möglichkeit für einen Gruppenvergleich.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Die Prüfer und sonstige Studienbeteiligte waren hinsichtlich des genauen Zeitraumes für die verblindete "Withdrawal-Phase" mit Placebobehandlung verblindet.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase". Die Prüfer und sonstige Studienbeteiligte waren hinsichtlich des genauen Zeitraumes für die verblindete "Withdrawal-Phase" mit Placebobehandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Körpergewicht – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: BMI – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten "Withdrawal-Phase"

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Hüftumfang – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Hunger – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Lebensqualität (IWQOL, PedsQL) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (alle Formen) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Die Studie war einarmig mit einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten “Withdrawal-Phase“

Tabelle 4-107: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: RM-493-022 (NCT 03651765)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>Long-term extension trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetical defects upstream of the MC4 receptor in leptin-melanocortin pathway.</i>	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

Die RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Körpergewicht – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: BMI – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend**Endpunkt: Hüftumfang – weitere Untersuchungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Hunger – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Lebensqualität (IWQOL, PedsQL) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (alle Formen) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Die Studie war RM-493-022 war eine offene, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudien RM-493-012

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: * endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
