

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Setmelanotid

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	9
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit	27
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	30
2.4 Statistische Methoden.....	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	33
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	33
3.2 Mortalität.....	35
3.3 Morbidität.....	35
3.4 Lebensqualität	38
3.5 Sicherheit	38
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	44
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid	44
4.2 Design und Methodik der Studie	44
4.3 Mortalität.....	45
4.4 Morbidität.....	45
4.5 Lebensqualität	46
4.6 Sicherheit	46
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	49
Referenzen	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RM-493-012 (Studie 012)	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie RM-493-015 (Studie 015)	12
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien 012 und 015	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den Studien 012 und 015	17
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 012 und 015	18
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien 012 und 015	30
Tabelle 8: Allgemeine Angaben zu den Studienpopulationen der Studien 012 und 015	33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 012 und 015 (SAS)	34
Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“; Studien 012 und 015 (SAS)	35
Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt „ $\geq 10\%$ Gewichtsreduktion“ von Baseline zu Woche 52; Studien 012 und 015 (FAS)	35
Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ während der Withdrawal-Phase; Studie 012 (DUS)	36
Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt „BMI“ zu Woche 52 für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre; Studie 012 (DUS)	36
Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des Hungergefühls um $\geq 25\%$ “ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre; Studien 012 und 015 (FAS)	37
Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Hungergefühls“ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre während der Withdrawal-Phase; Studie 012 (DUS)	37
Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien 012 und 015 (SAS)	38
Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)	39
Tabelle 18: UE der Schweregrade ≥ 3 in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)	41
Tabelle 19: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)	42
Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt „PHQ-9“ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre zu Woche 52; Studien 012 und 015 (DUS)	43
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 012 und 015	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studien 012 und 015..... 13

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DUS	Designated Use Set
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
KI	Konfidenzintervall
LEPR	Leptinrezeptor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PCKS1	Preprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
PedsQL	Pediatric Quality of Life
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
POMC	Proopiomelanocortin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Setmelanotid in seiner Sitzung am 23. August 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Mai 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Setmelanotid (Imcivree®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für Personen in folgender Indikation [4]:

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 (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.

Nach anfänglicher Dosistitration beträgt die einmal täglich zu verabreichende Tagesdosis bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren zwischen 2 und 2,5 mg, bei Personen ab 12 Jahren zwischen 2 und 3 mg (Tabelle 5).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
RM-493-011 ¹⁾	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Dosisfindungsstudie. Im Studienverlauf liegt eine nicht durchgängig zulassungskonforme Behandlung der eingeschlossenen Studienpopulation vor.
RM-493-012 ²⁾	Ja	Ja	Ja	–
RM-493-014 ³⁾	Ja	Nein	Nein	Registerauszug, keine Studienunterlagen vorliegend.
RM-493-015 ²⁾	Ja	Ja	Ja	–
RM-493-022 ⁴⁾	Ja	Ja	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Zum Auswertungszeitpunkt (Woche 37) wurden ausschließlich Daten von 7 der 15 (47 %) in Studie 012 eingeschlossenen Personen mit POMC-Mangel-Adipositas berücksichtigt. Die Datengrundlage ermöglicht keine aussagekräftigen Rückschlüsse für das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung.
RM-493-034 ⁵⁾	Ja	Nein	Nein	Registerauszug, keine Studienunterlagen vorliegend.
RM-493-035 ⁶⁾	Ja	Nein	Nein	Registerauszug, keine Studienunterlagen vorliegend.
RM-493-037 ⁷⁾	Ja	Nein	Nein	Registerauszug, keine Studienunterlagen vorliegend.

¹⁾ Abgeschlossene Phase-II-Studie bei Personen mit seltenen genetischen Störungen der Adipositas. Studienende: 07/2018.

²⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

³⁾ Noch laufende Phase-II-Behandlungsstudie bei Personen mit seltenen genetischen Störungen der Adipositas.

⁴⁾ Laufende Phase-III-Extensionsstudie. Alle Personen, welche die Studie 012 und 015 beendet haben, konnten in die Nachbeobachtung übergehen. Geplantes Studienende: 03/23.

⁵⁾ Noch laufende zweistufige (Open-Label-Run-in gefolgt von randomisiertem Withdrawal), doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit Setmelanotid bei Personen mit spezifischen Gendefekten im Melanocortin-4-Rezeptor. Geplantes Studienende: 10/24.

⁶⁾ Noch laufende Phase-III-Studie zu Setmelanotid bei Personen mit genetischen Varianten von POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 oder PCSK1 N221D. Geplantes Studienende: 12/24.

⁷⁾ Noch laufende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit zwei Formulierungen von Setmelanotid (täglich und wöchentlich) mit einem Crossover zu Open-Label-Setmelanotid einmal wöchentlich bei Personen mit spezifischen Gendefekten. Geplantes Studienende: 11/22.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; LEPR: Leptinrezeptor; PCSK1: Preproprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1; POMC: Proopiomelanocortin; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Setmelanotid herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Setmelanotid
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie RM-493-012 (NCT02896192) [24,27] [25,26]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie RM-493-015 (NCT03287960) [28,29,30,31]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie RM-493-022 (NCT03651765)
- Publikationen zu Setmelanotid [2]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Setmelanotid basieren auf den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015. Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RM-493-012 (Studie 012)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studiendesign Studie 012 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-III-Studie mit einer doppelblinden, placebokontrollierten Withdrawal-Phase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Personen mit POMC-/PCSK1-Mangel-Adipositas.</p> <p>Studienphasen (siehe Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Studientag -28 bis -1. • Offene Dosistitration mit Setmelanotid: Woche 2 bis 12. • Offene Behandlungsphase¹⁾: 10 Wochen. • Verblindete placebokontrollierte Withdrawal-Phase²⁾: 8 Wochen. • Offene Behandlungsphase¹⁾: 32 Wochen. <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p> <p>Für Personen, welche die Studie erfolgreich beendet hatten, bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022.</p>
Population	<p>In Studie 012 wurden Personen der Altersgruppe ≥ 6 Jahre mit <u>genetischbestätigter POMC-Mangel-bedingter (einschl. PCSK1)</u> Adipositas eingeschlossen.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biallelischer, homozygoter oder compound heterozygoter genetischer Status für das POMC- oder das PCSK1-Gen mit Vorliegen einer funktionslosen Variante für alle Allele und in Folge davon schwerer Adipositas. • ≥ 6 Jahre • Für Personen ≥ 18 Jahre: Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m². • Für Kinder und Heranwachsende: Adipositas ≥ 95. Perzentile für die jeweilige Altersgruppe. • Patientinnen und Patienten und/oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten sind in der Lage gut mit dem Prüfpersonal zu kommunizieren, verstehen die Studieninformationen und willigen nach Aufklärung schriftlich in die Studie ein.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kürzlich (2-monatige) zurückliegende Intensiv-Diät und/oder Fitnesstraining mit oder ohne Verabreichung von gewichtsreduzierenden Mitteln inklusive pflanzlicher Präparate, welche zu einem Gewichtsverlust oder einer Gewichtsstabilisierung geführt haben. • Frühere biatrische OP mit einer dauerhaften Gewichtsreduktion von > 10 % gegenüber vor der OP. Personen mit einem Gewichtsverlust < 10 % oder einer nicht erfolgreichen OP kamen für eine Studienteilnahme in Frage. • Diagnose einer DSM-III-Störung, die die Einhaltung der Studie beeinträchtigen könnten (Suizidgedanken oder kürzliche Suizidversuche). • Anamnese einer signifikanten Lebererkrankung oder Leberschädigung oder aktuelle Leberbewertung für eine andere Ätiologie als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). • Vorgeschichte oder Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Setmelanotid behandelt.</p> <p>In die Studie eingeschlossene Personen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gescreent: n = 15 • eingeschlossen: n = 15 • behandelt: n = 15
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 8 Studienzentren in 7 Ländern durchgeführt: Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Spanien, USA.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 14.02.2017 • Letzte Person letzte Visite: 20.05.2019 • Follow-up-Zeitraum: Alle Personen, die Studie 012 beendeten, konnten in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 übergehen. • Studiendauer: 52 Wochen <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 52 Wochen • Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Anteil Personen im FAS mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Wesentliche sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichts von Personen des DUS im Vergleich zu Baseline. • Mittlere prozentuale Änderung des wöchentlichen durchschnittlichen Hunger-Scores bei Personen ≥ 12 Jahren des DUS im Vergleich zu Baseline. • Responder mit einer $\geq 25\%$igen Verbesserung des Hungergefühls im FAS im Vergleich zu Baseline. <p>Zusätzliche sekundäre, tertiäre und explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hunger (täglich gemessen). • Hungerstatus und Veränderung im Vergleich zu Baseline vs. zu wichtigen Zeitpunkten.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Körperzusammensetzung (Gesamtkörpergewichtsverlust, Fettverlust und nicht-knöcherner Magermasse, gemessen in kg sowie prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert am Ende der einjährigen Behandlung). • Glukoseparameter (Nüchternglukose, HbA1c und OGTT). • Taillenumfang. • Hunger Response im Vergleich zur Placebo-Withdrawal-Phase. • Lipide (Nüchterncholesterin und Triglyceride). • Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen ≥ 18 Jahre unter Berücksichtigung des IWQOL-Lite und des SF-36. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen < 18 Jahre unter Berücksichtigung des PedsQL und des SF-10. • Veränderungen in der pubertären Entwicklung. • Veränderungen im Wachstum (Größe, Gewicht und BMI, BMI-z-Score sowie jährliche Knochenreifung). • Verschiedene Untersuchungen (ABPM, Hautfarbquantifizierung, Energieverbrauch und 24-Stunden-PK-Profil). • Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotid. • Metabolische und hormonelle Untersuchungen. • Veränderungen der Depression/Suizidalität, bewertet mit C-SSRS und PHQ-9. • PK von Setmelanotid im Plasma. • Biomarker und hochgradig proteomische Plasmatests, die ein Ansprechen auf Setmelanotid vorhersagen oder als Maß für die Zielwirkung von Setmelanotid potentiell bewertet werden.
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP-Version 4.0 vom 12.04.2019 waren folgende Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (6–12; 12–18; > 18 Jahre). • Geschlecht (männlich; weiblich). • Ethnie (weiß; nicht-weiß). • Studienzentrum (USA, Europa). • Erfüllte Abbruchregel²⁾ (< 5 kg Gewichtsverlust; ≥ 5 kg Gewichtsverlust; oder 5 % bei Personen mit einem Ausgangsgewicht < 100 kg) – Unterschiede in Bezug auf demographische und Baseline-Charakteristika. • BMI (< 0; ≥ 50 bei Studienbeginn).

¹⁾ Patientenindividuell optimale Dosierung von Setmelanotid.

²⁾ Nur Personen, die mindestens 5 kg (bzw. 5 %, wenn der Ausgangswert < 100 kg) an Gewicht gegenüber Baseline nach der offenen Behandlungsphase verloren hatten und die Setmelanotid weiterhin gut vertrugen, nahmen am weiteren Verlauf der Studie teil. Personen, die die erforderliche Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (5 % bei einem Ausgangsgewicht von < 100 kg) nicht erreichten, wurden von der aktiven Behandlung ausgeschlossen. Personen, welche die Studie in der Withdrawal-Phase fortsetzten, durchliefen eine 4-wöchige Placebo-Withdrawal-Phase, deren Beginn zeitlich variabel erfolgte. Zur Withdrawal-Phase zählte ebenso eine 4-wöchige Phase, während der Setmelanotid verabreicht wurde.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; DUS: Designated Use Set; FAS: Full Analysis Set; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; PCSK1: Preprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; PK: Pharmakokinetik; POMC: Proopiomelanocortin; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-10: Short Form 10; SF-36: Short Form 36.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie RM-493-015 (Studie 015)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studiendesign Studie 015 ist eine offene, multizentrische Phase-III-Studie mit einer doppelblinden, placebokontrollierten Withdrawal-Phase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Personen mit LEPR-Mangel-Adipositas.</p> <p>Studienphasen (siehe Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Tag -28 bis -1. • Offene Dosistitration mit Setmelanotid: variabel, Woche 2 bis 12. • Offene Behandlungsphase¹⁾: 10 Wochen. • Verblindete placebokontrollierte Withdrawal-Phase²⁾: 8 Wochen. • Offene Behandlungsphase Behandlungsphase¹⁾: 32 Wochen. <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p> <p>Für Personen, welche die Studie erfolgreich beendet hatten, bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022.</p>
Population	<p>In Studie 015 wurden Personen der Altersgruppe ≥ 6 Jahre mit <u>genetischbestätigter LEPR-Mangel-bedingter Adipositas</u> eingeschlossen.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biallelischer, homozygoter oder compound heterozygoter (unterschiedliche Mutationen auf den betroffenen Allelen) genetischer Status für das LEPR-Gen mit Vorliegen einer funktionslosen Variante für alle Allele und in Folge davon schwerer Adipositas. • Alle weiteren Einschlusskriterien stimmen mit denen der Studie 012 überein (siehe Tabelle 2). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien Die Ausschlusskriterien stimmen mit der der Studie 012 überein (siehe Tabelle 2).</p>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Alle eingeschlossenen Personen wurden mit der Prüfsubstanz Setmelanotid behandelt.</p> <p>In die Studie eingeschlossene Personen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gescreent: k. A. • eingeschlossen: n = 15 • behandelt: n = 15
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 5 Studienzentren in 4 Ländern durchgeführt: Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Niederlande.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 08.01.2018 • Letzte Person letzte Visite: k. A. • Studiendauer: 52 Wochen <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 52 Wochen • Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Siehe Endpunkte der Studie 012 (Tabelle 2).
Subgruppenanalysen	Gemäß SAP-Version 2.0 vom 16.04.2019 waren folgende Subgruppenanalysen geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (6–12; 12–18; > 18 Jahre). • Geschlecht (männlich; weiblich). • Ethnie (weiß; nicht-weiß). • Studienzentrum (USA, Europa). • Erfüllte Abbruchregel²⁾ (< 5 kg Gewichtsverlust, ≥ 5 kg Gewichtsverlust; oder 5 % bei Personen mit einem Ausgangsgewicht < 100 kg) – Unterschiede in Bezug auf demographische und Baseline-Charakteristika. • BMI (< 50; ≥ 50 bei Studienbeginn).

¹⁾ Patientenindividuell optimale Dosierung von Setmelanotid.

²⁾ Nur Personen, die mindestens 5 kg (bzw. 5 %, wenn der Ausgangswert < 100 kg) an Gewicht gegenüber Baseline nach der offenen Behandlungsphase verloren hatten und die Setmelanotid weiterhin gut vertrugen, nahmen am weiteren Verlauf der Studie teil. Personen, die die erforderliche Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (5 % bei einem Ausgangsgewicht von < 100 kg) nicht erreichten, wurden von der aktiven Behandlung ausgeschlossen. Personen, welche die Studie in der Withdrawal-Phase fortsetzten, durchliefen eine 4-wöchige Placebo-Withdrawal-Phase, deren Beginn zeitlich variabel erfolgte. Zur Withdrawal-Phase zählte ebenso eine 4-wöchige Phase, während der Setmelanotid verabreicht wurde.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; LEPR: Leptinrezeptor; SAP: Statistischer Analyseplan.

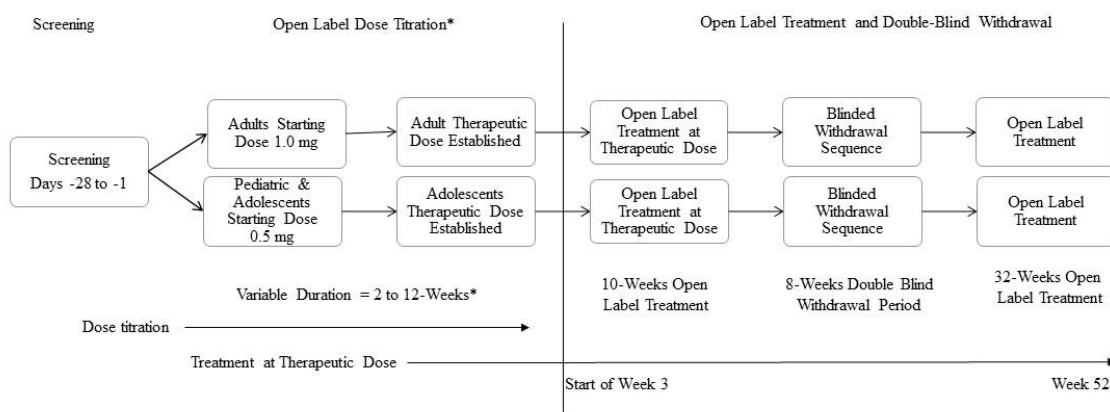


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studien 012 und 015

Protokolländerungen

Studie 012

Das ursprüngliche Protokoll wurde am 08.06.2016 finalisiert. Der Einschluss der ersten Person erfolgte am 14.02.2017. Insgesamt gab es 13 Protokolländerungen. Es wurden 4 Protokolländerungen für das globale Protokoll veröffentlicht (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus gab es Protokolländerungen für einzelne Länder. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Personen jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden.

Studie 015

Das ursprüngliche Protokoll wurde am 30.05.2017 finalisiert. Der Einschluss der ersten Person erfolgte am 08.01.2018. Insgesamt gab es 6 Protokolländerungen. Es wurden 2 Protokolländerungen für das globale Protokoll veröffentlicht (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus gab es Protokolländerungen für einzelne Länder. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Personen jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien 012 und 015

Studie 012		Studie 015	
Amendment	Wesentliche Änderungen	Amendment	Wesentliche Änderungen
Original-Version 1.1 vom 08.06.2016	/	Original-Version 1.1 vom 30.05.2017	/
Amendment 4 vom 23.02.2017	<p>Alle länderspezifischen Überarbeitungen aus früheren Amendments wurden übernommen und konsolidiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Fragen im Global Hunger Questionnaire hinzugefügt. • Die Formulierung der maximal zulässigen Dosis für die Dosistitration (und Dauer der Dosistitration) wurde angepasst, um alle Anforderungen der zuständigen Behörden zu berücksichtigen. 	Amendment 3 vom 10.04.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium „Alter“ wurde überarbeitet und umfasst nun Personen im Alter von ≥ 6 Jahren. • Überarbeitung des primären Endpunkts auf einen Anteil der Personen, die einen Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ erreichten, anstatt als die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. • Klarstellung, dass der OGTT nicht durchgeführt werden sollte bei Personen mit einer Diagnose von Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. • Klarstellung, dass der Zeitplan für die Entnahme von Proben für Anti-Arzneimittel-Antikörper an den Tagen 15 und 29 nach Beginn der Dosierung und nicht am 15. und 29. Tag nach der Festlegung der therapeutischen Dosis vorsieht. • Hinzufügung der Fragebögen SF-10, PedsQL, und C-SSRS (altersspezifisch für Personen ≥ 6 Jahre). • Zusätzliche Ernährungsberatung für pädiatrische Personen. In Zusammenhang mit der Studie erfolgte keine spezielle Ernährungsberatung. Personen wurden jedoch angehalten bestehende Ernährungsgewohnheiten fortzuführen. • Klarstellung, dass bei Personen mit einem Ausgangsgewicht von < 100 kg eine Gewichtsveränderung von 5% erforderlich war, um die Studienbehandlung fortzusetzen, statt einer Gewichtsveränderung von 5 kg Gewicht bei >100 kg.

Studie 012		Studie 015	
Amendment	Wesentliche Änderungen	Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 6 vom 22.05.2017	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Aufnahme pädiatrischer Personen ab einem Alter von 6 Jahren. • Einbeziehung neurokognitiver Bewertungen bei Personen im Alter von 6 bis 16 Jahren. • Aufnahme von Richtlinien zur Dosistitration für Personen im Alter von 6 bis 11 Jahren. • Ergänzungen von altersgerechten Fragen zum Hunger. • Bewertungen der Lebensqualität und pädiatrische Altersgruppenversionen von C-SSRS und PHQ-9. 	Amendment 4 vom 31.07.2018	Anpassung von Einzelheiten über das Safety Monitoring Board, um sie auf Ersuchen der FDA mit dem aktuellen SAP zu vereinheitlichen.
Amendment 11 vom 03.04.2018	/	/	/
Amendment 13 vom 24.07.2017	Aufnahme von Details bezüglich des Sicherheitsmonitorings.	/	/

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; FDA: U.S. Food and Drug Administration; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SF-10: Short Form 10; SAP: Statistischer Analyseplan.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den Studien 012 und 015

Intervention		
Setmelanotid		
<ul style="list-style-type: none"> • Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. • Gabe einer patientenindividuellen Dosis Setmelanotid einmal täglich zu Tagesbeginn ohne Berücksichtigung der Essenszeiten. • Setmelanotid ist subkutan in das Abdomen zu injizieren, wobei die abdominelle Injektionsstelle täglich zu wechseln ist. 		
Dosistitration bei erwachsenen und pädiatrischen Personen ab 12 Jahren		
Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	1 mg einmal täglich	0,1 mg einmal täglich
Ab Woche 3	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich
Dosistitration für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 12 Jahren		
Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
<i>Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren</i>		
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Wochen 3–5	1 mg einmal täglich	0,1 mg einmal täglich
Ab Woche 6	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Nicht erlaubte Begleitmedikation		
<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigschwellige Medikamente (z. B. Antikonvulsiva, Digoxin, Coumadin usw.). • Medikamente, die die Wirksamkeitsbewertung beeinflussen könnten. • Anorektika oder Medikamente mit Anorexie als nicht seltene Nebenwirkung. 		
Erlaubte Begleitmedikation		
<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumshormon. • Empfängnisverhütungsmittel. • Hormonersatztherapie. • Antihypertensiva. • Statine und andere lipidsenkende Therapien. • Thyroxin oder andere Schilddrüsenpräparate. • Andere Medikamente, die häufig bei adipösen Personen eingesetzt werden: Endokrine Therapien (z. B. Östrogene, Fosamax, Hydrocortison, Vitamin- und Kalziumpräparate, Diabetes-therapien einschl. Insulin) und andere Medikamente (z. B. Carnitor, Coenzym Q10, Vitamine, Medikamente gegen Verstopfung, antiallergische Medikamente). 		

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 012 und 015

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Studie		Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		012	015		
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	•	•	Ja	Ja
Körpergewicht ²⁾	Morbidität	•	•	Ja	Ja
BMI		•	•	Ja	Ja
Hüftumfang		•	•	Ja	Nein
Hunger		•	•	Ja	Ergänzend
IWQOL-Lite		•	•	Ja	Ja
SF-36	Lebensqualität	•	•	Nein	Ja
PedsQL		•	•	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•	Ja	Ja
PHQ-9		•	•	Ja	Ja
C-SSRS		•	•	Ja	Ja

- Endpunkt in Studie erhoben

¹⁾ Todesfälle wurden in den Studien 012 und 015 nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt: Anteil Personen im FAS mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ nach 1 Jahr Behandlung.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; FAS: Full Analysis Set; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form 36.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde in den Studien 012 und 015 im Rahmen der Sicherheits-erfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Körpergewicht

Der Endpunkt „Körpergewicht“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Messung des Körpergewichts wurde jeweils in dreifacher Wiederholung durchgeführt, erfolgte in nüchternem Zustand, nach Blasenentleerung und zur gleichen Tageszeit. Für die Messung waren die Patientinnen und Patienten aufgefordert, leichte Kleidung und keine Schuhe zu tragen. Für die deskriptive Analyse wurde der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) aus der dreifachen Messwiederholung gebildet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als die Anzahl Personen mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ sowie als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichts dargestellt. In den Studienunterlagen wird ein 10%iger Gewichtsverlust vom pU im vorliegenden Erkrankungsbild als klinisch bedeutsamer Effekt eingeschätzt. Die Einschätzung basiert auf der Analyse von historischen Daten von Personen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit zugrundeliegenden Gewichtsverlaufskurven und Gewichtszunahmen von 5 bis 10 kg pro Jahr ohne Setmelanotid.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Anthropometrische Parameter können – insbesondere bei Kindern mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifestierter extremer Adipositas – als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

BMI

Der Endpunkt „BMI“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Messung der Körpergröße erfolgte durch qualifiziertes Studienpersonal mittels eines montierten Stadiometers, welches 4 Stunden vor der Messung kalibriert wurde. Die Messung wurde in dreifacher Wiederholung durchgeführt und erfolgte ohne Socken, Schuhe oder Hut. Die Messung des Körpergewichts wurde jeweils in dreifacher Wiederholung durchgeführt, erfolgte in nüchternem Zustand nach Blasenentleerung und zur gleichen Tageszeit. Für die Messung waren die Patientinnen und Patienten aufgefordert leichte Kleidung zu tragen. Für die deskriptive Analyse wurde jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung aus der dreifachen Messwiederholung gebildet. Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zur relevanten Studienvisite bestimmten Körpergewichts (kg) und dem Quadrat der Körperoberfläche. Die Bestimmung des Endpunkts „BMI“ war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zu Studienwoche 52 vs. Baseline.

Zudem wurde für pädiatrische Personen der pivotalen Kohorte der BMI-z-score bestimmt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Anthropometrische Parameter können – insbesondere bei Kindern mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifestierender extremer Adipositas – als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Hüftumfang

Der Endpunkt „Hüftumfang“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Messung des Hüftumfangs erfolgte unter Beachtung der Kriterien des US National Heart Lung and Blood Institute [18] und wurde sofern möglich immer vom gleichen Studienpersonal des Prüfzentrums durchgeführt. Die Messung erfolgte nüchtern und nach Möglichkeit zur gleichen Tageszeit. Die Patientinnen und Patienten sollten leichte Kleidung tragen und ihre Blase entleert haben. Abweichend von der Messung des Körpergewichts erfolgte lediglich eine Messung zu jeder Studienvisite.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, welche Maßnahmen zur Vermeidung von Messfehlern (z. B. wiederholte Messungen) und zur Standardisierung der Messungen in den Studienzentren eingesetzt wurden. Ein Study Manual konnte in den eingereichten Unterlagen des pU nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Hüftumfang“ ist nicht per se patientenrelevant. Hinweise auf eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden vom pU nicht vorgelegt.

Validität

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

Hunger

Der Endpunkt „Hunger“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Datenerhebung erfolgte mittels zwei spezifischen Fragebogen-Instrumenten:

- Daily Hunger Questionnaire
- Global Hunger Questionnaire

Daily Hunger Questionnaire

Für Personen im Alter ≥ 12 Jahre kamen die folgenden Fragen zur Anwendung:

- Item „Average“: In the last 24 hours, on average, how hungry did you feel?
- Item „Most“: In the last 24 hours, how hungry did you feel when you were the most hungry?
- Item: „This Morning“: This morning when you woke up for the day, how hungry did you feel?

Für Personen im Alter von 6 bis < 12 Jahren kamen die folgenden Fragen zur Anwendung:

- Item „Now“: How hungry do you feel right now?
- Item „Help understanding“: Did your child need help understanding this question today?

Zur Beantwortung der Fragen des Daily Hunger Questionnaire wurde bei Personen ≥ 12 Jahren eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) reichte. Der Fragebogen für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre verwendete eine 5-stufige Likert-Skala, welche mittels Smiley-System veranschaulicht wurde. Der Fragebogen wurde täglich angewendet. Vor der Analyse wurden die 3 Items des Daily Hunger Questionnaire separat nach Wochen gemittelt. Zur Ermittlung von wöchentlichen Werten wurden Mittelwerte aus den täglichen Werten gebildet. Die Woche wurde als auswertbar angesehen, sobald für mindestens einen Tag der Woche Werte vorlagen.

Global Hunger Questionnaire

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 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), der PGIC berücksichtigt eine Frage zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger).

Für Personen im Alter ≥ 12 Jahre kamen die folgenden Fragen zur Anwendung:

- Overall, how would you rate the hunger you experience now?
- Overall, how does the hunger you experience now compare to your hunger before you started this study?

Für Personen im Alter von 6 bis < 12 Jahren kamen die folgenden Fragen zur Anwendung:

- How hungry is your child acting now?
- How hungry does your child act now compared to before starting this study?

Die Bestimmung des Endpunkts war präspezifiziert als absolute und prozentuale Änderung zu Studienwoche 52 vs. Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung anhand der Studienunterlagen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es bestehen Inkonsistenzen zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 hinsichtlich der ausformulierten Fragen für den Daily Hunger Questionnaire. In Modul 4 wurden die Frage („This morning when you woke up for the day, how hungry did you feel“) wie folgt formuliert: „Was war dein minimales Hungergefühl im Verlauf der letzten 24 Stunden?“. Es ist unklar, weswegen die Fragen voneinander abweichen. Eine Begründung für die Festlegung des Schwellenwerts von 25 % konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Darüber hinaus ist die Rationale für den Zeitpunkt der Erfassung, vor dem Frühstück, unklar.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt „Hunger“ handelt es sich um ein subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene. Das anhaltende Hungergefühl und die fehlende Kontrolle des Hungergefühls geht mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dennoch fehlt in der Operationalisierung des Endpunkts die durch das Hungergefühl dargelegte bedingte Beeinträchtigung, z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität. Daher wird die Patientenrelevanz des Endpunkts in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt.

Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung des Hungergefühls, wie sie für den PGIC des Global Hunger Questionnaires erfolgte, müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Es ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine solche Einschätzung vornehmen können. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Zudem sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [8,19,20]. Diese Faktoren scheinen relevant für die vorliegende Erhebung zu sein, bei der für einen 12-monatigen Zeitraum im Erkrankungsbild –insbesondere von Kindern mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifestierter extremer Adipositas – eine Einschätzung getroffen wird. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass durch den Global Hunger Questionnaire im Vergleich zum Daily Hunger Questionnaire keine wesentlichen, zusätzlichen Informationen generiert werden. Da die Datenerhebung für den Daily Hunger Questionnaire als valider eingeschätzt wird, wird daher in der vorliegenden Konstellation auf eine Darstellung der Ergebnisse aus dem Global Hunger Questionnaire verzichtet. Vom pU wurde in Modul 4 ebenfalls von einer Ergebnisdarstellung des Global Hunger Questionnaire abgesehen.

2.3.3 Lebensqualität

IWQOL-Lite

Der Endpunkt „IWQOL-Lite“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite diente zur Untersuchung der Lebensqualität in Zusammenhang mit Adipositas bei Personen ≥ 18 Jahren. Der Fragebogen beinhaltete 31 Fragen und besteht aus 5 Skalen:

- Physische Funktion / Beweglichkeit (11 Fragen)
- Selbstwertgefühl (7 Fragen)
- Sexualleben (4 Fragen)
- Probleme in der Öffentlichkeit (5 Fragen)
- Arbeit (4 Fragen)

Jede der Fragen beginnt mit der Aussage „Aufgrund meines Gewichtes ...“ und erfragt alltagsrelevante Einschränkungen innerhalb der letzten Woche in den oben genannten Skalen. Die Fragen werden mithilfe von 5 Kategorien (immer zutreffend, meistens zutreffend, manchmal zutreffend, selten zutreffend oder nicht zutreffend) beantwortet.

Die exakte Scoreberechnung ist unklar und unterscheidet sich zwischen verschiedenen Publikationen. In den ersten beiden Validierungsstudien sowie in der Validierungsstudie der deutschen Version des IWQOL-Lite repräsentieren höhere Werte in den Einzelscores und im Gesamtscore größere Einschränkungen der Lebensqualität [9,10,17]. In den meist neueren Studien wird beschrieben, dass der Score Werte von 0 bis 100 annimmt, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln [3,11].

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Der IWQOL-Lite wurde als Kurzversion des 74 Fragen umfassenden IWQOL entwickelt. Die Lang- bzw. Originalversion wurde von Klinikerinnen und Klinikern anhand von Befragungen und Gruppendiskussionen mit 20 Personen mit Übergewicht/Adipositas entwickelt [8]. Die Reduktion der Anzahl an Fragen zur Entwicklung der Kurzversion basierte auf Korrelationen der Items mit den Skalen und dem Gesamtscore, Korrelationen mit BMI und Änderungen im BMI, Korrelationen mit weiteren Lebensqualitätsfragebögen und der Häufigkeitsverteilung über die Antwortkategorien. Datengrundlage bildeten verschiedene klinische Studien zur Gewichtsreduktion bei Übergewicht/Adipositas [5]. Die Skalenstruktur des IWQOL-Lite wurde durch explorative und konfirmatorische Faktorenanalysen in unabhängigen Studienpopulationen hergeleitet bzw. bestätigt [9,10,17].

Die Relevanz der Items für Betroffene wurde bei der Item-Reduktion zur Entwicklung des IWQOL-Lite nicht berücksichtigt [10]. Im Rahmen der Entwicklung der IWQOL-Lite Clinical Trial Version wurden 42 Betroffene bezüglich der Relevanz bzw. Irrelevanz der vorhandenen IWQOL-Lite-Items befragt [12]. Dabei wurden 4 von 11 Items der Beweglichkeit-Skala, 2 von 7 Items der Selbstwertgefühl-Skala, keines der Items der Sexualleben-Skala, eines der 5 Items der Skala „Probleme in der Öffentlichkeit“ und keines der Items der Arbeit-Skala als wichtig und relevant von mehr als 50 % der Teilnehmenden beschrieben [12]. Daraus ergeben sich

Einschränkungen für die Inhaltsvalidität des IWQOL-Lite. Die eingehende und systematische Befragung von Betroffenen innerhalb der Entwicklung der IWQOL-Lite Clinical Trial Version dagegen stellt eine gute Voraussetzung für Inhaltsvalidität dar [12].

Reliabilität wurde im Test-Retest-Design und mithilfe der internen Konsistenz bestimmt. Die Interne Konsistenz wurde in verschiedenen Studienpopulationen unter anderem auch bei Personen mit Typ-2-Diabetes und Übergewicht/Adipositas untersucht und erreichte Werte von über 0,90 für fast alle Einzelskalen (Ausnahme „Arbeit“: Cronbachs Alpha = 0,81–0,84) und den Gesamtscore [9,10,11]. Die Test-Retest-Reliabilität wurde innerhalb von 2 Wochen in einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung ohne Gewichtsschwankungen untersucht. In Teilnehmenden mit einem BMI von über 25 kg/m² lag der Intraklassenkorrelationskoeffizient zwischen 0,84 (Arbeit) und 0,91 (Sexualleben) für die Einzelskalen und bei 0,95 für den Gesamtscore. Daher kann von einer guten Reliabilität des IWQOL-Lite ausgegangen werden.

Die IWQOL-Lite-Scores korrelieren bei Personen mit Adipositas mit dem BMI entsprechend der Erwartung, dass ein höherer BMI mit einer eingeschränkten Lebensqualität einhergeht. Die Korrelationskoeffizienten zwischen dem IWQOL-Lite (Scoring 0–100) und dem BMI liegen bei Personen mit Typ-2-Diabetes und Übergewicht/Adipositas im Bereich von -0,545 (Arbeit) bis -0,737 (Probleme in der Öffentlichkeit) für die Einzelscores und bei -0,705 für den Gesamtscore. Bei einem Vergleich der mittleren Skalenwert zwischen BMI-Kategorien, wurden signifikante Unterschiede für die meisten Einzelscores und den Gesamtscore im oberen BMI Bereich (BMI > 30 kg/m²) beobachtet [9,10]. Keine Unterschiede zwischen den Skalenwerten gab es dagegen zwischen Personen mit Normalgewicht (BMI < 25 kg/m²) und Übergewicht (BMI = 25–29,9 kg/m²) in 2 Studien [9,10]. In der Validierungsstudie der deutschen Version wurden dagegen auch signifikante Unterschiede zwischen Personen mit Normalgewicht und Übergewicht beobachtet [17].

Weiterhin wurde die Kriteriumsvalidität durch Korrelation mit verschiedenen anderen Instrumenten (z. B. SF-36, Rosenberg Self-Esteem Scale) gezeigt, welche größtenteils in erwarteter Richtung und erwarteter Stärke beobachtet wurden [9,10]. Eine niedrige Korrelation wurde mit der Marlow-Crowne-Skala zur sozialen Erwünschtheit beobachtet [9]. Insgesamt deutet dies daraufhin, dass der IWQOL-Lite den Einfluss des Körpergewichts auf die Lebensqualität abbildet.

Die Änderungssensitivität wurde über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht. Eine durchschnittliche Gewichtsabnahme um 18 % innerhalb einer Gruppe von 160 Teilnehmenden führte zu einer Änderung von 0,79 SD im Gesamtscore und von 0,26 (Arbeit) bis 0,81 (Beweglichkeit) SD in den Einzelskalen [3,10].

PedsQL

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Pediatric Quality of Life (PedsQL) ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Die Datenerhebung erfolgte anhand Selbstbeurteilung (Self-Report) sowie durch Beurteilung der Eltern (Proxy-Report) mittels spezifischen Fragebogen-Versionen für die entsprechenden Altersgruppen (5–7, 8–12 und 13–18 Jahre).

Der PedsQL besteht aus 4 multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Items [33]:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Es werden 3 Summenwerte gebildet:

- Gesamtscore (23 Items)
- Summenwert der physischen Gesundheit (8 Items)
- Summenwert der psychosozialen Gesundheit (15 Items)

Die Fragen werden mittels Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = nie; 1 = selten; 2 = manchmal; 3 = oft; 4 = immer) beantwortet. Die Werte werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der Bezugszeitraum beträgt in Abhängigkeit der Subskala einen Monat oder eine Woche. Fehlen $\leq 50\%$ der Items einer Subskala, so wird der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorliegen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlen mehr als 50% der Angaben einer Subskala, so wird die Subskala als „missing“ gewertet [34].

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Anhand der Angaben der Studienunterlagen bleibt unklar, welche Version des PedsQL verwendet wurde.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Der generische PedsQL-Fragebogen ist ein Instrument zur Selbst- oder Proxy-Einschätzung der Lebensqualität, welches sowohl bei gesunden als auch akut oder chronisch kranken Personen ab einem Alter von 2 Jahren eingesetzt werden kann. Validierungsstudien bei verschiedenen Populationen bestätigen die Reliabilität und Validität des PedsQL [32]. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt.

Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [33]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder.

Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Personen mit orthopädischen [32], rheumatischen [34] sowie neurologischen Erkrankungen (chronischer Kopfschmerz) [15] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Personen mit interventioneller Therapie statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts. In 2 Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63–0,71 [15] bzw. 0,72–1,00 [32] als moderat bis hoch zu bewerten ist.

Untersuchungen zur psychometrischen Güte des PedsQL für Personen mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifestierter extremer Adipositas konnten nicht identifiziert werden.

SF-36

Der Endpunkt „SF-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Zur Erhebung der selbstberichteten Lebensqualität wurde der Short Form 36 (SF-36) eingesetzt. Gemäß Studienprotokoll kam der SF-36 bei Personen der Altersgruppe > 18 Jahre zur Anwendung.

Der SF-36 beinhaltet 8 Dimensionen: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ sowie 2 Summenskalen („Körperliche Summenskala“ und „Mentale Summenskala“).

Die „Körperliche Summenskala“ schließt die Domänen-Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ein. In die „Mentale Summenskala“ gehen die Domänen-Skalen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ ein.

Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Berechnung der Domänen- und Summenscores sieht das Manual zum SF-36 eine Normierung vor, die dazu führt, dass sich für eine Normalbevölkerung, repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36, eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt [16].

Es fehlen in beiden Studien Informationen zur konkreten Erhebung des Instruments, insbesondere sobald die selbstberichtete Erfassung erschwert bzw. nicht möglich ist.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“ ist eingeschränkt nachvollziehbar. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben zur eingesetzten Version identifiziert werden. Der Endpunkt wurde in Modul 4 des Dossiers nicht operationalisiert und berichtet. Darüber hinaus erfolgte keine Ergebnisdarstellung auf aggregierter Ebene. In den Studienunterlagen erfolgte die Dokumentation auf Ebene individueller Patientenlistings.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis. Die Beobachtungszeit für UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in den Studien 012 und 015 war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung von Setmelanotid bis 30 Tage nach der letzten Setmelanotid-Gabe. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA; Version 22.0) und die Klassifizierung nach ihrem Schweregrad gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE; Version 4.0).

Schweregrade von UE, die nicht nach CTCAE klassifiziert wurden, wurden wie folgt dokumentiert:

- Mild (Grad 1); Unbehagen ohne Einschränkung der normalen täglichen Aktivität.
- Moderat (Grad 2); Unbehagen mit Einschränkung der normalen täglichen Aktivität.
- Schwer (Grad 3); Unvermögen zur Ausübung normaler täglichen Aktivitäten und Arbeit.
- Lebensbedrohlich (Grad 4).
- Unmittelbare Bedrohung für das Leben – Tod (Grad 5).

Als SUE wurden unerwünschte Ereignisse definiert, die

- zum Tod führen,
- lebensbedrohlich sind,
- zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen,
- eine Krankenhauseinweisung notwendig machten,
- zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

Depressionsneigung mittels PHQ-9

Der Endpunkt „PHQ-9“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) ist ein Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität, das aus dem Depressionsmodul des PHQ-D besteht. Er wurde für den routinemäßigen Einsatz im somatisch-medizinischen Bereich entwickelt und kann zur Verlaufsdagnostik sowie zur Beurteilung von Therapieeffekten herangezogen werden. Mit jeder Frage erfasst der PHQ-9 eines der 9 DSM-IV-Kriterien für die Diagnose der "Major Depression" [1].

Zur Beantwortung der Fragen kam eine 4-stufige Likert-Skala zur Anwendung, die von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (beinahe jeden Tag) reichte. Der Fragebogen kam in der Altersgruppe ≥ 12 Jahre zur Anwendung, die Datenerhebung erfolgte anhand Selbstbeurteilung (Self-Report). Bezugszeitraum sind die letzten 2 Wochen.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten.
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.
3. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf.
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben.
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen.
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben.
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen.
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten.

Der PHQ-9 kann sowohl kategorial als auch als Summenwert ausgewertet werden. Die Summenwert-Skala des PHQ-9 lässt sich in 4 Kategorien zur Abbildung der Stärke der depressiven Symptomatik einteilen: 0–4 = minimal; 5–9 = mild; 10–14 = mittelgradig; 15–27 = schwer.

Gemäß den Anforderungen der U. S. Food and Drug Administration (FDA) wurde die Änderung der Depressionsneigung für ZNS-aktive Adipositas-Medikamente während der gesamten Studiendauer überwacht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Der PHQ-9 wurde hinsichtlich Reliabilität, Validität sowie Änderungssensitivität untersucht [14]. Die Kriteriumsvalidität wurde in einer Meta-Analyse mit insgesamt 5.026 Personen untersucht, davon 770 mit Major Depressive Syndrom, und zeigte eine hohe Sensitivität von 80 % wie auch Spezifität von 92 % über die Studien auf [6]. Die Reliabilität liefert zufriedenstellende Ergebnisse für die interne Konsistenz und die Retest-Reliabilität. Cronbachs Alpha als Maß für die interne Konsistenz lag bei 0,88 bzw. 0,89. [7,13].

Der PHQ-9 weist eine gute Änderungssensitivität bei Verwendung des Summenwertes auf, so dass er auch in Längsschnittuntersuchungen, z. B. zur Messung von Therapieeffekten, verwendet werden kann [13]. Der PHQ-9 ist außerdem als Telefoninterview validiert worden und weist gute Werte auf [21].

Trotz fehlender Informationen für das vorliegende Erkrankungsbild wird der PHQ-9 als geeignet eingeschätzt, patientenrelevante Effekte in der Kategorie „Sicherheit“ zu erfassen.

Suizidalität mittels C-SSRS

Der Endpunkt „C-SSRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Vorhandensein und die Intensität von suizidalen Symptomen erfolgte durch Anwendung des patientenberichteten Fragebogens Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Es kam die Version 6/23/10 zur Anwendung.

Weitere Angaben zur konkreten Durchführung des Instruments fehlen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Suizidalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in 3 multizentrischen Studien untersucht [22]: Bei Jugendlichen / jungen Erwachsenen nach Suizidversuch (N = 124), Jugendlichen / jungen Erwachsenen mit Depressionen (N = 312) und erwachsenen Personen, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität.

Hinsichtlich der internen Konsistenz konnte in einer longitudinalen Kohortenstudie [15] mit 1.055 erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten eine sehr hohe interne Konsistenz ($\alpha = 0,95$) beobachtet werden. Die Interrater-Reliabilität der C-SSRS variierte je nach Kategorie zwischen $\kappa = 0,66$ und $\kappa = 1$ in einer Studie mit erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten (N = 88) [35]. Hinsichtlich der internen Struktur des Messinstruments ergab sich in der Studie von Madan et al. (2015) [14] eine Zwei-Faktoren-Struktur (Faktor 1: Schwere der Suizidgedanken und suizidales Verhalten; Faktor 2: Intensität der Suizidgedanken im Sinne der Häufigkeit). Bezüglich der konvergenten Validität konnte in verschiedenen Untersuchungen eine hohe Korrelation mit der Beck's Lethality Scale ($r = 0,79$; $p < 0,001$; N = 237) und dem Columbia Suicide History Form (Korrelationskoeffizienten: Aktuelle Versuche 0,99; unterbrochene Versuche 0,92; abgebrochene Versuche 0,94; N = 237) gezeigt werden [22]. Zudem korrelierte die C-SSRS mit dem PHQ-9 ($r = 0,582$; N = 1.054), mit der Beck Hopelessness Scale ($r = 0,365$; N = 316), mit der Beck Scale of Suicide Ideation ($r = 0,477$; N = 318) und der Suicide Cognition Scale ($r = 0,449$; N = 318) [15]. Darüber hinaus wurde die prädiktive Validität hinsichtlich der Klassifikation von suizidalem Verhalten innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung mittels einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) bei erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten untersucht. Die C-SSRS erreichte anhand der Baseline-Messung eine AUC von 0,757 (Area Under the Curve der ROC-Kurve) für das 6-Monats-Follow-up [15]. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nur in einer Interventionsstudie (24 Wochen Nachbeobachtungszeit) mit Jugendlichen identifiziert werden, in der hohe Übereinstimmungswerte im Verlauf zwischen C-SSRS und Columbia Suicide History Form beobachtet wurden (Kappa-Werte je nach Kategorie zwischen 0,66 und 0,88) [22].

Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften der C-SSRS liegen bei verschiedenen Populationen mit psychiatrischen (z. B. Epilepsie, Chorea Huntington) und neurologischen (z. B. Alkoholabhängigkeit, bipolare Störung) Erkrankungen vor [23], allerdings nicht für charakteristische, krankheitsbedingte, frühmanifeste extreme Adipositas.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien 012 und 015

Endpunkt Studiensite	Todesfälle	Körpergewicht ¹⁾	BMI	SF-36 / IWQOL-Lite / PedsQL	Hunger	PHQ-9	C-SSRS	UE
Screening Tag -28 bis -1	x	x	x	-	x ²⁾³⁾		x	x
Offene Dosistitration Woche 1	x	x	x	-	x ²⁾	x	x	x
Offene Behandlungsphase Woche 3	x	x	x		x ²⁾	x	x	x
Woche 5	x	x	x	x	x ²⁾	x	x	x
Woche 9	x	x	x		x ²⁾	x	x	x
Verblindete placebokontrollierte Withdrawal-Phase Woche 13	x	x	x		x ²⁾³⁾	x	x	x
Woche 17	x	x	x	x	x ²⁾³⁾	x	x	x
Offene Behandlungsphase Woche 21	x	x	x		x ²⁾³⁾	x	x	x
Woche 27	x	x	x	x	x ²⁾³⁾	x	x	x
Woche 33	x	x	x		x ²⁾	x	x	x
Woche 39	x	x	x	x	x ²⁾	x	x	x
Woche 45	x	x	x		x ²⁾	x	x	x
Woche 53	x	x	x	x	x ²⁾³⁾	x	x	x
Finale Visite	x	x	x		x ²⁾³⁾	x	x	x

¹⁾ Primärer Endpunkt: Anteil Personen im FAS mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ nach 1 Jahr Behandlung.

²⁾ Daily Hunger Questionnaire.

³⁾ Global Hunger Questionnaire.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; FAS: Full Analysis Set; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SF-36: Short Form 36; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Relevante Analysepopulationen für die Nutzenbewertung

- Full Analysis Set (FAS): Personen mit mindestens einer beliebigen Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung zu Baseline. Unabhängig davon, ob die Person 5 kg Gewichtsverlust (oder 5 % Gewichtsverlust bei Personen mit < 100 kg Körpergewicht zu Baseline) während der initialen offenen Behandlungsphase von 12 Wochen Dauer erreichten oder in der doppelblinden placebokontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden. Das FAS war die präspezifizierte Population für die Analyse des primären Endpunkts.
- Designated Use Set (DUS): Personen mit einer beliebigen Anzahl Verabreichungen der Studienmedikation, für die während der initialen 12-wöchigen offenen Behandlungsphase ein Gewichtsverlust von mindestens 5 kg ($\geq 5\%$ bei Personen < 100 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) berichtet wurde und die in der anschließenden doppelblinden placebokontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden.
- Safety Analysis Set (SAS): Personen mit einer beliebigen Anzahl Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung der Sicherheit nach Verabreichung der Studienmedikation. Das SAS wurde für die Analyse von allen Sicherheitsendpunkten berücksichtigt.

Die in den Studien 012 und 015 eingeschlossenen Studienpopulationen wurden in pivotale und Supplement-Kohorten differenziert. Die pivotalen Kohorten berücksichtigten alle Personen, die zum geplanten Datenschnitt für die Zulassungseinreichung die Studie bereits abgeschlossen hatten. Die Supplement-Kohorte berücksichtigte alle Personen, die zum geplanten Datenschnitt für die Zulassungseinreichung die Studie noch nicht abgeschlossen hatten. In der Nutzenbewertung wird, sofern die Daten verfügbar sind, bei der Ergebnisdarstellung auf die Differenzierung der Studienpopulationen verzichtet und es werden die Gesamtkohorten beider Studien angegeben, da beide Studien abgeschlossen sind.

Analysen der in der Nutzenbewertung herangezogenen bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte wie präspezifiziert. Die Auswertungen erfolgten, nachdem alle eingeschlossenen Personen 1 Jahr Behandlung mit Setmelanotid abgeschlossen hatten. Für die doppelblinde placebokontrollierte Withdrawal-Phase erfolgte darüber hinaus eine separate Auswertung für den primären Endpunkt sowie den Morbiditätsendpunkt „Hunger“.

Fehlende Werte, Daten-Imputation und Withdrawal

Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Daten-Imputationen für Personen, die aus der Studie ausschieden, wurden nicht vorgenommen.

Subgruppenanalysen

Es wurden aufgrund der geringen Anzahl an Personen im Anwendungsgebiet von Setmelanotid keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die Auswertungen für die Endpunkte „BMI“, „IWQOL-Lite“, „PedsQL“, „PHQ-9“ und „C-SSRS“ wurden vom pU für das DUS durchgeführt. Von dieser Population wurden Personen ausgeschlossen, die während der initialen offenen Behandlungsphase keinen Gewichtsverlust von mindestens 5 kg (bzw. $\geq 5\%$ bei Personen mit < 100 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) erreicht haben.

Da jedoch alle in die Studien 012 und 015 eingeschlossenen Personen vom Anwendungsgebiet von Setmelanotid umfasst sind, wurden dadurch Teile der von der Zulassung umfassten Population ausgeschlossen. In der Nutzenbewertung werden Ergebnisse nur für diejenigen Endpunkte dargestellt, für die Werte von mindestens 70 % der relevanten Gesamtpopulation der jeweiligen Studie in die Auswertung eingegangen sind. Die relevante Gesamtpopulation umfasst alle Personen, für die entsprechend ihrem Alter die jeweilige Messung prinzipiell hätte durchgeführt bzw. das jeweilige Instrument hätte eingesetzt werden können.

Für den Daily Hunger Questionnaire wurden vom pU Auswertungen zur Verbesserung des Hungergefühls um 25 % anhand des FAS durchgeführt. Kontinuierliche Auswertungen wurden nur für das DUS identifiziert. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zur Verbesserung des Hungergefühls um 25 % ergänzend dargestellt und auf die Darstellung der kontinuierlichen Auswertungen verzichtet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien 012 und 015 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zu den Studienpopulationen der Studien 012 und 015

Allgemeine Angaben	Studie 012 N = 15	Studie 015 N = 15
<i>Studienpopulation¹⁾, n (%)</i>		
DUS	13 (86,7)	10 (66,7)
FAS	14 (93,3)	15 (100)
SAS	15 (100)	15 (100)
<i>Studienstatus, n (%)</i>		
gescreent	15 (100)	k. A.
eingeschlossen	15 (100)	15 (100)
behandelt	15 (100)	15 (100)
Studie abgeschlossen	12 (80,0)	13 (86,7)
Abbruch der Studie, n (%)	3 (20,0)	2 (13,3)
Aufgrund von		
UE ²⁾	0	1 (6,7)
Krankheitsprogression	0	0
Entscheidung Ärztin/Arzt	0	0
Lost to Follow-up	1 (6,7)	0
Tod ³⁾	0	1 (6,7)
Protokollverletzung	1 (6,7)	0
Fehlende Wirksamkeit ⁴⁾	1 (6,7)	0
<i>Behandlungsdauer Titrationsperiode (Tage)</i>		
Mittelwert (SD)	61,3 (14,57)	60,2 (12,83)
Median (min; max)	57,0 (42; 84)	57,0 (24; 77)
<i>Behandlungsdauer Post-Titrationsperiode⁵⁾ (Tage)</i>		
Mittelwert (SD)	331,9 (131,80)	381,1 (179,41)
Median (min; max)	351,0 (43; 498)	342,0 (1; 749)

¹⁾ Definition siehe: 2.4 Statistische Methoden.

²⁾ UE: Eosinophilie Grad 1.

³⁾ Todesursache: Verkehrsunfall an Studientag 251.

⁴⁾ Gewichtsverlust < 5 kg.

⁵⁾ Umfasst die doppelblinde placebokontrollierte Withdrawal-Phase und die Open-Label-Behandlungsphase.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 012 und 015 (SAS)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie 012 N = 15	Studie 015 N = 15
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	17,20 (7,02) 16,00 (7,0; 30,0)	21,67 (8,52) 23,00 (8,0; 37,0)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> < 12 Jahre ≥ 12 Jahre	5 (33,3) 10 (66,7)	1 (6,7) 14 (93,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	9 (60,0) 6 (40,0)	6 (40,0) 9 (60,0)
<i>Land, n (%)</i> Vereinigtes Königreich Frankreich Deutschland Kanada Spanien Belgien Niederlande	1 (6,7) 2 (13,3) 7 (46,7) 1 (6,7) 2 (13,3) 2 (13,3) n. z.	1 (6,7) 6 (40,0) 4 (26,7) 1 (6,7) n. z. n. z. 3 (20,0)
<i>Ethnie, n (%)</i> hispanisch/lateinamerikanisch nicht hispanisch/lateinamerikanisch unbekannt	2 (13,3) 11 (73,3) 2 (13,3)	13 (86,7) n. z. 2 (13,3)
<i>Gentyp, n (%)</i> POMC PCSK1 LEPR ¹⁾	13 (86,7) 2 (13,3) n. z.	n. z. n. z. 15 (100)
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	111,3 (35,81) 114,40 (55,7; 186,7)	132,5 (39,28) 132,3 (44,6; 208,7)
<i>Größe (cm)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	166,5 (14,23) 167,0 (143,0; 195,0)	163,1 (12,76) 166,0 (126,0; 180,0)
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	39,2 (8,21) 39,40 (26,6;53,3)	49,2 (13,02) 46,6 (28,1; 69,7)
<i>Taillenumfang (cm)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	118,1 (18,62) 121,0 (86,0; 150,0)	128,5 (24,15) 129,5 (78,5; 175,3)

¹⁾ Angaben aus den Patientenlistings.

Abkürzungen: LEPR: Leptinrezeptor; n. z.: nicht zutreffend; PCSK1: Preproprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1; POMC: Proopiomelanocortin; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

In beiden Studien erfolgte aufgrund der hohen und fortdauernden Krankheitslast der Studienpopulation mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifeste extremer Adipositas die Behandlung mit den erforderlichen Begleitbehandlungen. In Studie 012 erhielten alle eingeschlossenen Personen eine oder mehrere Behandlungen für unterschiedliche Begleiterkrankungen, wie Behandlungen für Mangel an adrenokortikotropem Hormon, arterieller Hochdruck und Diabetes mellitus. Ebenso erhielten alle Personen in Studie 015 eine oder mehrere Behandlungen für unterschiedliche Begleiterkrankungen, wie Behandlungen für Vitamin-D-Mangel/-Prophylaxe, Hypothyroidismus und Störungen der körperlichen Reifung. Die Dokumentation der Begleitmedikationen erfolgte in Form individueller Patientenlistings.

3.2 Mortalität

In der Studie 012 traten bis zum Studienende in Woche 52 keine Todesfälle auf. In Studie 015 ist eine Person in Woche 35 verstorben (Todesursache: Verkehrsunfall).

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“; Studien 012 und 015 (SAS)

Todesfälle ¹⁾	Studie 012 N = 15	Studie 015 N = 15
Todesfälle, n (%)	0	1 (6,7)

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set.

3.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ werden in der Nutzenbewertung die Analysepopulationen des FAS sowie des DUS berücksichtigt (Definition siehe Kapitel 2.4).

Körpergewicht

Die Ergebnisse für den Endpunkt „≥ 10%ige Gewichtsreduktion“ von Baseline zu Woche 52 sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt „≥ 10 % Gewichtsreduktion“ von Baseline zu Woche 52; Studien 012 und 015 (FAS)¹⁾

Körpergewicht ≥ 10 % Gewichtsreduktion	Studie 012 N = 14	Studie 015 N = 15
Baseline zu Woche 52, n (%) ³⁾	12 (85,71)	8 (53,3)
[90%-KI] ⁴⁾	[61,46, 97,40]	[30,00, 75,63]
p-Wert ⁵⁾	< 0,0001	< 0,0001

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen des FAS. Studie 012: N = 14; Studie 015: N = 15.

²⁾ Die prozentualen Angaben basieren auf dem FAS.

³⁾ Zweiseitiges KI nach Clopper-Pearson-Methode.

⁴⁾ Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Personen in der interessierenden Population einen Gewichtsverlust von 10 % erreichen würden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ während der Withdrawal-Phase sind in Tabelle 12 dargestellt. In Studie 015 lag der Anteil an Personen in der Auswer-

ung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Personen, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ während der Withdrawal-Phase; Studie 012 (DUS)¹⁾

Körpergewicht Änderung des Körpergewichts	Studie 012 N = 13
Veränderung während der Behandlung mit Setmelanotid ²⁾ , n (%) ³⁾ Mittelwert (SD) [in kg]	11 (84,61) -2,8 (2,41)
Veränderung während der Behandlung mit Placebo ⁴⁾ , n (%) ³⁾ Mittelwert (SD) [in kg]	11 (84,61) 6,2 (3,87)
Veränderung Withdrawal-Phase ⁵⁾ , n (%) ³⁾ Mittelwert (SD) [in kg] [90%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁶⁾	11 (84,61) 9,0 (5,20) [6,14; 11,81] 0,0002

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen des DUS.

²⁾ Gewichtsveränderung in den 4 Wochen während der Behandlung mit Setmelanotid.

³⁾ Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS.

⁴⁾ Gewichtsveränderung in den 4 Wochen während der Behandlung mit Placebo.

⁵⁾ Absolute Differenz zwischen der Gewichtsveränderung während der 4-wöchigen Behandlung mit Placebo und der Gewichtsveränderung während der 4-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid.

⁶⁾ Zweiseitiges 90%-KI und zweiseitiger p-Wert aus gepaartem t-Test. Testung, ob die absolute Veränderung zwischen der aktiven Behandlung und Placebo gleich 0 ist.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

BMI

Die Ergebnisse des BMI sind in Tabelle 13 bis Studienende (Woche 52) abgebildet. In Studie 015 lag bereits zu Baseline der Anteil an Personen in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Personen, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde. Für die Altersgruppe < 18 Jahre wurde der BMI-z-Score ermittelt. Da für den BMI-z-Score ausschließlich Patientenlistings vorliegen, werden die Daten nicht abgebildet.

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt „BMI“ zu Woche 52 für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre; Studie 012 (DUS)¹⁾

BMI Altersgruppe ≥ 18 Jahre	Studie 012 N = 13
Baseline, n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) [in kg/m ²]	13 (100) 37,80 (7,67)
Woche 52, n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) [in kg/m ²]	11 (84,61) 27,57 (4,88)
Veränderung zu Woche 52, n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) [in %]	11 (86,61) -27,32 (8,971)
LS Mean ³⁾ [in %] [90%-KI] p-Wert	-27,7 [-30,75; -24,65] < 0,0001

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen DUS.

²⁾ Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS.

³⁾ Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-BMI und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

Hunger

Die Ergebnisse zur Erhebung des Endpunkts „Verbesserung des Hungergefühls um $\geq 25\%$ “ werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Hungergefühls“ während der Withdrawal-Phase sind in Tabelle 15 dargestellt. In Studie 015 lag der Anteil an Personen in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.

Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des Hungergefühls um $\geq 25\%$ “ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre; Studien 012 und 015 (FAS)¹⁾

Verbesserung des Hungergefühls um $\geq 25\%$²⁾ Altersgruppe ≥ 12 Jahre	Studie 012 N = 14	Studie 015 N = 15
Average Hunger, n/N (%) ³⁾ [90%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	5/9 (55,55) [28,92; 88,89] < 0,0001	9/14 (64,28) [39,04; 84,73] < 0,0001
Worst (most) Hunger, n/N (%) ³⁾ [90%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	4/9 (44,44) [19,29; 80,71] 0,0004	10/14 (71,43) [46,00; 89,60] < 0,0001
Morning Hunger, n/N (%) ³⁾ [90%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	5/9 (55,55) [28,92; 88,89] < 0,0001	9/14 (64,29) [39,04; 84,73] < 0,0001

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen des FAS. Studie 012: N = 14; Studie 015: N = 15.

²⁾ 11-stufige Likert-Skala; höhere Werte bedeuten ein größeres Hungergefühl.

³⁾ Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem FAS unter Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.

⁴⁾ Zweiseitiges KI nach Clopper-Pearson-Methode.

⁵⁾ Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Personen in der interessierenden Population eine $\geq 25\%$ ige Verbesserung des Hungergefühls erreichen würden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Hungergefühls“ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre während der Withdrawal-Phase; Studie 012 (DUS)¹⁾

Änderung des Hungergefühls²⁾ Altersgruppe ≥ 12 Jahre	Studie 012 N = 13		
	Average Hunger	Worst (most) Hunger	Morning Hunger
Veränderung während der Behandlung mit Setmelanotid ³⁾ , n/N (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	7/8 (87,5) 3,3 (1,85)	7/8 (87,5) 4,5 (2,57)	7/8 (87,5) 1,8 (1,44)
Veränderung während der Behandlung mit Placebo ⁵⁾ , n/N (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	7/8 (87,5) 5,9 (1,85)	7/8 (87,5) 6,7 (2,22)	7/8 (87,5) 4,2 (1,45)
Veränderung Withdrawal-Phase ⁶⁾ , n/N (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) [90%-KI] ⁷⁾ p-Wert ⁷⁾	7/8 (87,5) 2,6 (2,59) [0,72; 4,52] 0,0368	7/8 (87,5) 2,2 (3,31) [-0,23; 4,63] 0,1289	7/8 (87,5) 2,5 (1,77) [1,18; 3,78] 0,0099

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen des DUS. Studie 012: N = 13.

²⁾ 11-stufige Likert-Skala; höhere Werte bedeuten ein größeres Hungergefühl.

³⁾ Veränderungen des Hungergefühls in den 4 Wochen während der Behandlung mit Setmelanotid.

- 4) Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS unter Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.
- 5) Veränderungen des Hungergefühls in den 4 Wochen während der Behandlung mit Placebo.
- 6) Absolute Differenz zwischen der Veränderung des Hungergefühls während der 4-wöchigen Behandlung mit Placebo und der Gewichtsveränderung während der 4-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid.
- 7) Zweiseitiges 90%-KI und zweiseitiger p-Wert aus gepaartem t-Test. Testung, ob die absolute Veränderung zwischen der aktiven Behandlung und Placebo gleich 0 ist.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Ausführungen zu den Rücklaufquoten sind Kapitel 2.4 Statistische Methoden (Einschätzung der statistischen Auswertungen) zu entnehmen.

IWQOL-Lite

Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf können die Ergebnisse dieser Erhebung nicht berücksichtigt werden.

SF-36

Der Endpunkt „SF-36“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es liegen ausschließlich individuelle Patientenlistings vor.

PedsQL

Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf können die Ergebnisse dieser Erhebung nicht berücksichtigt werden.

3.5 Sicherheit

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien 012 und 015 (SAS)

Zusammenfassung der UE	Studie 012 N = 15 n (%)	Studie 015 N = 15 n (%)
UE	15 (100)	15 (100)
SUE	6 (40,0)	3 (20,0)
UE Schweregrad ≥ 3	0	8 (53,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (6,7)

Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$
Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)

UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Studie 012 (N = 15) <i>n (%)</i>	Studie 015 (N = 15) <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (100)	13 (86,7)
Hyperpigmentierung der Haut	15 (100)	11 (73,3)
Trockene Haut	4 (26,7)	n. z.
Alopezie	3 (20,0)	n. z.
Papulöser Ausschlag	2 (13,3)	n. z.
Erythema	n. z.	2 (13,3)
Hyperhidrosis	n. z.	2 (13,3)
Allgemeine Störungen und Bedingungen am Verabreichungsort	14 (93,3)	15 (100)
Erythema an der Injektionsstelle	12 (80,0)	11 (73,3)
Ödeme an der Injektionsstelle	9 (60,0)	6 (40,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	9 (60,0)	8 (53,3)
Induration der Injektionsstelle	2 (13,3)	7 (46,7)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	3 (20,0)	5 (33,3)
Fatigue	6 (40,0)	2 (13,3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	4 (26,7)	7 (46,7)
Asthenie	3 (20,0)	4 (26,7)
Grippeähnliche Erkrankung	n. z.	3 (20,0)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	n. z.	3 (20,0)
Frösteln	3 (20,0)	n. z.
Pyrexie	2 (13,3)	2 (13,3)
Injektionsstelle Hämatom	n. z.	2 (13,3)
Unwohlsein (Malaise)	n. z.	2 (13,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	11 (73,3)	13 (86,7)
Übelkeit	8 (53,3)	8 (53,3)
Erbrechen	8 (53,3)	2 (13,3)
Diarrhö	5 (33,3)	7 (46,7)
Schmerzen im Oberbauch	4 (26,7)	4 (26,7)
Trockener Mund	4 (26,7)	n. z.
Trockene Lippen	2 (13,3)	n. z.
Verstopfung	n. z.	2 (13,3)
Gastritis	n. z.	n. z.
Schwellung des Zahnfleisches	n. z.	n. z.

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Studie 012 (N = 15) <i>n (%)</i>	Studie 015 (N = 15) <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Nervensystems	10 (66,7)	8 (53,3)
Kopfschmerzen	8 (53,3)	5 (33,3)
Schwindel	1 (6,7)	4 (26,7)
Infektionen und Infektionskrankheiten	8 (53,3)	11 (73,3)
Infektion der oberen Atemwege	7 (46,7)	n. z.
Nasopharyngitis	n. z.	4 (26,7)
Gastrointestinale Infektion	n. z.	2 (13,3)
Pharyngitis	n. z.	2 (13,3)
Rhinitis	n. z.	2 (13,3)
Bronchitis	n. z.	n. z.
Tonsillitis Streptokokken	n. z.	n. z.
Psychiatrische Erkrankungen	8 (53,3)	9 (60,0)
Depression	2 (13,3)	2 (13,3)
Depressive Stimmung	2 (13,3)	2 (13,3)
Unruhe	2 (13,3)	n. z.
Schlafstörung	2 (13,3)	n. z.
Selbstmordgedanken	2 (13,3)	n. z.
Angstzustände	n. z.	3 (20,0)
Insomnie	n. z.	4 (26,7)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	7 (46,7)	9 (60,0)
Rückenschmerzen	5 (33,3)	4 (26,7)
Arthralgie	2 (13,3)	4 (26,7)
Muskelkrämpfe	2 (13,3)	3 (20,0)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (13,3)	n. z.
Muskelschmerzen	n. z.	n. z.
Nackenschmerzen	n. z.	n. z.
Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (40,0)	3 (20,0)
Melanozytärer Naevus	6 (40,0)	2 (13,3)
Untersuchungen	5 (33,3)	6 (40,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (20,0)	3 (20,0)
Schwindel	3 (20,0)	4 (26,7)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	3 (20,0)	5 (33,3)
Stoffwechsel- und Ernährungskrankheiten	3 (20,0)	5 (33,3)
Reproduktionssystem und Brusterkrankungen	3 (20,0)	7 (46,7)
Spontane Erektion	2 (13,3)	4 (26,7)

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Studie 012 (N = 15) <i>n (%)</i>	Studie 015 (N = 15) <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	3 (20,0)	2 (13,3)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	2 (13,3)	n. z.
Endokrine Erkrankungen	2 (13,3)	2 (13,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (13,3)	3 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	n. z.	5 (33,3)
Anämie	n. z.	3 (20,0)
Augenerkrankungen	n. z.	n. z.
Augenreizung	n. z.	n. z.
Juckreiz am Auge	n. z.	n. z.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. z.: nicht zutreffend; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade \geq 3

Tabelle 18: UE der Schweregrade \geq 3 in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)

UE der Schweregrade \geq 3 MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Studie 012 (N = 15) <i>n (%)</i>	Studie 015 (N = 15) <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n. z.	1 (6,7)
Hyperhidrose	n. z.	1 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort	n. z.	2 (13,3)
Asthenie	n. z.	2 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	n. z.	2 (13,3)
Kopfschmerz	n. z.	2 (13,3)
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen Gewebeerkrankung	n. z.	1 (6,7)
Muskelschmerz	n. z.	1 (6,7%)
Psychiatrische Erkrankungen	n. z.	1 (6,7)
Depression	n. z.	1 (6,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. z.	1 (6,7)
Bänderdehnung	n. z.	1 (6,7)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. z.: nicht zutreffend; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 6 Personen (40 %) in Studie 012 und 3 (20 %) in Studie 015 traten im Studienverlauf SUE auf.

Tabelle 19: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer der Studien 012 und 015 (SAS)

SUE mit Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Studie 012 (N = 15) n (%)	Studie 015 (N = 15) n (%)
Personen mit mindestens einem SUE	6 (40,0)	3 (20,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	n. z.	1 (6,7)
Cholezystitis	n. z.	1 (6,7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (20)	1 (6,7)
Suizidgedanken	n. z.	1 (6,7)
Depression	1 (6,7)	n. z.
Major Depression	1 (6,7)	n. z.
Panikattacken	1 (6,7)	n. z.
Endokrine Erkrankungen	1 (6,7)	n. z.
Akute Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (6,7)	n. z.
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	1 (6,7)	n. z.
Hypoglykämie	1 (6,7)	n. z.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (6,7)	n. z.
Pneumonie	1 (6,7)	1 (6,7)
Erkrankungen der Atemwege	1 (6,7)	n. z.
Pleuresie	1 (6,7)	n. z.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. z.	1 (6,7)
Verkehrsunfall	n. z.	1 (6,7)
Operationen und medizinische Verfahren	n. z.	1 (6,7)
Umkehrung eines Magenbandes	n. z.	1 (6,7)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. z.: nicht zutreffend; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Depressivität mittels PHQ-9

Die Ergebnisse des PHQ-9 sind in Tabelle 20 bis Studienende (Woche 52) abgebildet. In Studie 015 sank zu Woche 52, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Personen, der Anteil an Personen in der Auswertung auf < 70 %, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.

Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt „PHQ-9“ für die Altersgruppe ≥ 12 Jahre zu Woche 52; Studien 012 und 015 (DUS)¹⁾

PHQ-9 Altersgruppe ≥ 12 Jahre	Studie 012 N = 13
Baseline, n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	8 (61,54) 6,9 (3,52)
Woche 52, n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	8 (61,54) 5,3 (4,37)
LS Mean ³⁾ [90%-KI] p-Wert	-21,09 [-55,83; 13,65] 0,1534

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Personen des DUS.

²⁾ Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS, ohne Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.

³⁾ Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-PHQ-9 und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; SD: Standardabweichung.

Suizidalität mittels C-SSRS

Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf können die Ergebnisse dieser Erhebung nicht berücksichtigt werden.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree®) wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel [4]. Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Setmelanotid entsprechend einer vorgesehenen Dosistitration. Die Vorgaben der Dosistitration wird für a) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren und b) Kinder und Jugendliche (Kinder von 6 bis < 12 Jahren) unterschieden. Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren beträgt die tägliche Höchstdosis 3 mg Setmelanotid, für Kinder und Jugendliche der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre 2,5 mg.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass in den beiden zulassungsbegründenden und für die Nutzenbewertung relevanten Studien 012 und 015 die Datenlage aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Personen sehr limitiert ist. In beiden Studien umfasst die Studienpopulation (SAS) 15 Personen. In Studie 012 wurden in der Altersgruppe < 12 Jahre 5 Personen und in Studie 015 eine Person < 12 Jahre eingeschlossen.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Setmelanotid-Dosierung gemäß Fachinformation überein.

In Studie 012 wurden 7 Personen (46,7 %) und in Studie 015 4 Personen (26,7 %) aus Deutschland eingeschlossen. Insgesamt ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die beiden Zulassungsstudien 012 und 015. Die Studien 012 und 015 sind einarmige, offene, multizentrische, klinische Studien mit einer Dauer von 52 Wochen mit einer doppelblinden, placebokontrollierten Withdrawal-Phase mit einer Dauer von 8 Wochen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Personen mit POMC-/PCSK1-Mangel- oder LEPR-Mangel-Adipositas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren. In Studie 012 wurden Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter POMC-Mangel-bedingter (einschl. PCSK1) Adipositas eingeschlossen. In Studie 015 wurden Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter LEPR-Mangel-bedingter Adipositas eingeschlossen. Das Studiendesign war in beiden Studien identisch. Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Wochen wurde eine Dosistitration vorgenommen, gefolgt von einer 10-wöchigen offenen Behandlungsphase. Personen, die am Ende der offenen Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (oder eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 %, wenn das Körpergewicht zu Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten, setzten die Studie in einer doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase von 8 Wochen (4-wöchige Behandlung mit Placebo und 4-wöchige Behandlung mit Setmelanotid) fort. Personen, die die erforderliche Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (5 % bei einem Ausgangsgewicht von < 100 kg) nicht erreichten, wurden von der aktiven Behandlung ausgeschlossen. Personen, welche die Studie in der Withdrawal-Phase fortsetzten, durchliefen eine 4-wöchige Placebo-Withdrawal-Phase, deren Beginn zeitlich variabel erfolgte. Zur Withdrawal-Phase zählte ebenso eine 4-wöchige Phase, während der Setmelanotid verabreicht wurde. Jede Person fungierte als ihre eigene Kontrolle, um die Hunger- und Gewichtsveränderungen nach Absetzen und Wiederaufnahme der Setmelanotid-Behandlung zu untersuchen. Patientinnen, Patienten und Studienpersonal

waren hinsichtlich des Zeitraums der Placebo-Verabreichung verblindet. Gemäß den Angaben des pU war das gewählte Withdrawal-Design mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, da im vorliegenden Erkrankungsbild nach Einschätzung des pU eine Verabreichung von Placebo über einen langen Studienzeitraum aus ethischen oder praktischen Gründen nicht akzeptabel oder nicht durchführbar erschien.

Die Auswertungen der kontinuierlichen Endpunkte basierten auf dem DUS. Da das DUS Personen ausschloss, die während der initialen 12-wöchigen offenen Behandlungsphase keinen Gewichtsverlust von mindestens 5 kg ($\geq 5\%$ bei Personen < 100 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) zeigten, wurden für diese Auswertungen Teile der von der Zulassung umfassten Population ausgeschlossen. In der Auswertung wurden die Personen berücksichtigt, die tendenziell stärker von der Behandlung profitieren. Sofern bezogen auf die relevante Gesamtpopulation der Studien für weniger als 70 % der Studienteilnehmenden Daten vorlagen, wurden die Auswertungen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe dazu auch Kapitel „Einschätzung der statistischen Auswertung“). Zudem kam anstelle eines 95%- ein 90%-Konfidenzintervall (KI) zur Anwendung. Für dieses Vorgehen wurde keine Rationale identifiziert. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls von der FDA angemerkt.

Da die Studien ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurden, kann eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Darüber hinaus sind die kleinen Stichprobengrößen zu beachten. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studien 012 und 015 auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien 012 und 015 nicht als Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. Die Beobachtungszeit für die Sicherheitsanalyse war definiert als Zeitraum zwischen der ersten bis 30 Tage nach der letzten Setmelanotid-Gabe. In Studie 012 gab es keine Todesfälle bis zum Studienende in Woche 52, in Studie 015 ist 1 Person in Woche 35 verstorben (Todesursache: Verkehrsunfall). Grundsätzlich waren die Studien nicht darauf ausgelegt, langfristige Effekte auf die Mortalität zu beobachten.

Anhand der Studien 012 und 015 lassen sich keine Aussagen zu den Effekten von Setmelanotid auf die Mortalität im vorliegenden Erkrankungsbild ableiten.

4.4 Morbidität

Körpergewicht

Der primäre Endpunkt „ $\geq 10\%$ Gewichtsreduktion“ von Baseline zu Woche 52 wurde in Studie 012 von 12 Personen (80 %) mit POMC-/PCSK1-Mangel-Adipositas (90%-KI: [61,46; 97,40]) des FAS erreicht. In Studie 015 wurde eine Reduktion des Körpergewichts um $\geq 10\%$ zu Studienwoche 52 von 8 Personen (53,3 %) mit LEPR-Mangel-Adipositas (90%-KI: [30,0; 75,63]) des FAS erreicht. Für Studie 012 konnten die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ während der Withdrawal-Phase berücksichtigt werden. Während der 4-wöchigen Behandlungsphase mit Setmelanotid konnte eine Änderung des mittleren Körpergewichts von -2,8 kg (SD: 2,41) beobachtet werden. Die mittlere Gewichtsveränderung in den 4 Wochen während der Behandlung mit Placebo betrug 6,2 kg (SD: 3,87). In Studie 015 lag der Anteil an Personen in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Personen, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.

BMI (z-Score)

Zur Baseline hatten in beiden Studien die Erwachsenen einen BMI von ≥ 30 kg/m². In Studie 012 konnte eine Änderung des mittleren BMI von 37,80 kg/m² (SD: 7,76) zu Baseline auf 27,57 kg/m² (SD: 4,88) zu Studienwoche 52 beobachtet werden. Dies entspricht einer prozentualen Änderung des BMI von -27,7 % (90%-KI: [-30,75; -24,65]). In Studie 015 lag bereits zu Baseline der Anteil an Personen in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Personen, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde. Für die Altersgruppe < 18 Jahre wurde der BMI-z-Score ermittelt. Auf die Ergebnisdarstellung wurde verzichtet, da für den BMI-z-Score ausschließlich individuelle Patientenlistings vorliegen.

Grundsätzlich ist bei den Daten der Morbiditätsparameter zu beachten, dass Körpergewicht sowohl in der Auswertung der Gewichtsreduktion als auch in der Auswertung des BMI berücksichtigt wird.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunkte der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ („SF-36“, „IWQOL-Lite“, „PedsQL“) liegen nur Daten von weniger als 70 % der jeweiligen Studienpopulationen vor (siehe Lebensqualität). Auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet.

4.6 Sicherheit

Insgesamt erhielten 15 Personen in Studie 012 und 15 Personen in Studie 015 mindestens eine Dosis Setmelanotid. Sowohl in Studie 012 als auch in Studie 015 umfasste die mediane Behandlungsdauer während der Titrationsperiode für die Sicherheitspopulation 57 Tage. Die mediane Behandlungsdauer der Post-Titrationsperiode umfasste 351 Tage in Studie 012 und 342 Tage in Studie 015.

In beiden Studien erlitten innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase alle Studienteilnehmenden ein UE jeglichen Schweregrads. Insgesamt wurden SUE für 6 Personen (40 %) in Studie 012 und für 3 (20 %) in Studie 015 berichtet. In Studie 012 traten keine UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. In Studie 015 erlitt eine Person ein UE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. UE vom Schweregrad ≥ 3 wurden in Studie 012 bei keiner Person festgestellt, in Studie 015 traten bei 8 Personen UE vom Schweregrad ≥ 3 auf. Es ist unklar, weswegen in Studie 012 für keine Person ein schweres UE berichtet wurde, wohingegen gut die Hälfte der Personen in Studie 015 ein schweres UE erlitten. Schwere UE nach MedDRA-Systemorganklasse wurden in Studie 015 nur in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ bei mehr als einer Person berichtet (jeweils bei 2 Personen (13,3 %)).

Häufigste UE nach MedDRA-Systemorganklasse in den Studien 012 und 015 waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bei 15 Personen (100 %) in Studie 012 und bei 13 (86,7 %) in Studie 015. „Allgemeine Störungen und Bedingungen am Verabreichungsort“ traten in Studie 012 bei 14 Personen (93,3 %) und in Studie 015 bei 15 Personen (100 %) auf. „Gastrointestinale Erkrankungen“ traten bei 11 Personen (73,3 %) in Studie 012 und bei 13 (86,7 %) in Studien 015 auf. Darüber hinaus traten „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 10 Personen (66,7 %) in Studie 012 und bei 8 (53,3 %) in Studie 015 auf. Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung wurden nicht vorgelegt.

Entsprechend den Anforderungen der FDA für ZNS-aktive Adipositas-Medikamente wurde die Änderung der „Depressionsneigung“ und der „Suizidalität“ mittels den patientenberichteten Fragebogeninstrumenten PHQ-9 bzw. C-SSRS erfasst. In Studie 012 wurde für Personen der

Altersgruppe ≥ 12 Jahre des DUS eine Reduktion des mittleren Gesamtpunktwerts von 6,9 (SD: 3,52) zu Baseline auf 5,3 (SD: 4,37) zu Studienwoche 52 beobachtet. Je niedriger der Wert, desto höher ist die Depressionsneigung. In Studie 015 betrug der Anteil an Personen in der Auswertung $< 70\%$, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.

Für die C-SSRS liegen nur Daten von weniger als 70 % der jeweiligen Studienpopulationen vor (siehe Kapitel 2.4). Auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet.

Insgesamt ist die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit schwierig, da es sich um einarmige Studien handelt und die zugrundeliegenden Begleit- und Folgeerkrankungen die Einnahme von Begleitbehandlungen erforderte. Wie auch im EPAR (European Public Assessment Report) dargestellt, ermöglichen die mit der Grunderkrankung einhergehenden Komorbiditäten sowie das gewählte Studiendesign keine angemessene Unterscheidung zwischen den Symptomen der Komorbiditäten und den arzneimittelbedingten Nebenwirkungen von Setmelanotid. Als wichtige potentielle Nebenwirkungen werden das Auftreten von Melanomen, verlängerte Peniserektionen und Depressionen / suizidale Gedanken genannt. Laut EPAR sollen die Unsicherheiten hinsichtlich der Sicherheit durch ein geplantes Register (Post-Authorization Safety Study) adressiert werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Setmelanotid (Imcivree®) ist zugelassen für 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 (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel [4]. Die Nutzenbewertung von Setmelanotid basiert auf den 2 zulassungsbegründenden Studien 012 und 015. Bei Studie 012 handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-III-Studie mit einer doppelblinden, placebokontrollierten Withdrawal-Phase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Personen mit POMC-/PCSK1-Mangel-Adipositas. Bei Studie 015 handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-III-Studie mit einer doppelblinden, placebokontrollierten Withdrawal-Phase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Personen mit LEPR-Mangel-Adipositas. Da es sich bei den Studien 012 und 015 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung als patientenrelevant berücksichtigten Endpunkte werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.4 der Nutzenbewertung.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 012 und 015

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Studie 012 N = 15 ¹⁾		Studie 015 N = 15 ¹⁾	
Mortalität				
Todesfälle ²⁾ , n (%)	N = 15 ¹⁾	0	N = 15 ¹⁾	1 (6,7)
Morbidität				
Körpergewicht: ≥ 10 % Gewichtsreduktion von Baseline zu Woche 52				
n (%) [90%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	N = 14 ³⁾	12 (85,7) [61,46; 97,40] < 0,0001	N = 15 ³⁾	8 (53,3) [30,00; 75,63] < 0,0001
Änderung des Körpergewichts während der Withdrawal-Phase				
Veränderung während der Behandlung mit Setmelanotid ⁷⁾ , n (%) Mittelwert (SD) [in kg]	N = 13 ⁶⁾	11 (84,61) -2,8 (2,41)	N = 10 ⁶⁾	n. b.
Veränderung während der Behandlung mit Placebo ⁸⁾ , n (%) Mittelwert (SD) [in kg]	N = 13 ⁶⁾	11 (84,61) 6,2 (3,87)	N = 10 ⁶⁾	n. b.
Veränderung Withdrawal-Phase ⁹⁾ , n (%) Mittelwert (SD) [in kg] [90%-KI] ¹⁰⁾ p-Wert ¹⁰⁾	N = 13 ⁶⁾	11 (84,61) 9,0 (5,20) [6,14; 11,81] 0,0002	N = 10 ⁶⁾	n. b.

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Studie 012 N = 15 ¹⁾		Studie 015 N = 15 ¹⁾	
BMI				
Baseline, n (%) Mittelwert (SD) [in kg/m ²]	N = 13 ⁶⁾	13 (100) 37,80 (7,67)	N = 10 ⁶⁾	n. b.
Woche 52, n (%) Mittelwert (SD) [in kg/m ²]	N = 13 ⁶⁾	11 (84,61) 27,57 (4,88)	N = 10 ⁶⁾	n. b.
Veränderung zu Woche 52, n (%) Mittelwert (SD) [in %]	N = 13 ⁶⁾	11 (86,61) -27,32 (8,971)	N = 10 ⁶⁾	n. b.
LS Mean ¹¹⁾ [in %] [90%-KI] p-Wert	N = 13 ⁵⁾	-27,7 [-30,75; -24,65] < 0,0001	N = 10 ⁵⁾	n. b.
Unerwünschte Ereignisse				
SUE		6 (40,0)		3 (20,0)
UE Schweregrad ≥ 3 , n (%) ³⁾		0		8 (53,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		0		1 (6,7)

¹⁾ SAS.

²⁾ Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheit erfasst.

³⁾ FAS.

⁴⁾ Zweiseitiges KI nach Clopper-Pearson-Methode.

⁵⁾ Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Personen in der interessierenden Population einen Gewichtsverlust von 10 % erreichen würden.

⁶⁾ DUS.

⁷⁾ Gewichtsveränderung in den 4 Wochen während der Behandlung mit Setmelanotid.

⁸⁾ Gewichtsveränderung in den 4 Wochen während der Behandlung mit Placebo.

⁹⁾ Absolute Differenz zwischen der Gewichtsveränderung während der 4-wöchigen Behandlung mit Placebo und der Gewichtsveränderung während der 4-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid.

¹⁰⁾ Zweiseitiges 90%-KI und zweiseitiger p-Wert aus gepaartem t-Test. Testung, ob die absolute Veränderung zwischen der aktiven Behandlung und Placebo gleich 0 ist.

¹¹⁾ Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-BMI und zufälligem Effekt für Subjekt; einseitiger p-Wert aus dem Modell.

Abkürzungen: DUS: Designated Use Set; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; n. b.: nicht berücksichtigt; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostica and statistical manual of mental disorders, 4th edition; text revision (DSM-IV-TR). Arlington (USA): APA; 2000.
2. **Clement K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(12):960-970.
3. **Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR.** An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2004;57(11):1153-1160.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung [online]. 31.03.2022. 2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree#authorisation-details-section>.
5. **European Medicines Agency (EMA).** IMCIVREE Assessment report. International non-proprietary name: setmelanotide. EMA/CHMP/319064/2021. Procedure No. EMEA/H/C/005089/0000 [online]. 20. Mai 2021. 2021. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. **Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C.** Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2007;22(11):1596-1602.
7. **Gräfe KZ, S. Herzog, W., Löwe B.** Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)": Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004;50:171-181.
8. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.e761.
9. **Kolotkin RL, Crosby RD.** Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res* 2002;11(2):157-171.
10. **Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR.** Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001;9(2):102-111.
11. **Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR.** Assessing weight-related quality of life in obese persons with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61(2):125-132.
12. **Kolotkin RL, Ervin CM, Meincke HH, Højbjerg L, Fehnel SE.** Development of a clinical trials version of the Impact of Weight on Quality of Life-Lite questionnaire (IWQOL-Lite Clinical Trials Version): results from two qualitative studies. *Clin Obes* 2017;7(5):290-299.
13. **Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB.** The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606-613.
14. **Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K.** Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 2004;81(1):61-66.

15. **Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al.** Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults. *J Clin Psychiatry* 2016;77(7):e867-873.
16. **Maruish M.** User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Johnston (USA): Quality Metric Incorporated; 2011.
17. **Mueller A, Holzapfel C, Hauner H, Crosby RD, Engel SG, Mühlhans B, et al.** Psychometric evaluation of the German version of the impact of weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) questionnaire. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(2):69-74.
18. **National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Obesity NAAftSo.** Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [online]. Bethesda (USA): National Institute of Health (NIH); 2000. [Zugriff: 09.08.2022]. (Practical Guide; Band NIH Publication Number 00-4084).
URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
19. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
20. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
21. **Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Peñarrubia MT, Blanco E, Haro JM.** Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone? *J Gen Intern Med* 2005;20(8):738-742.
22. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, 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(12):1266-1277.
23. **Reznik M.** Childhood obesity: Pomcto the rescue. *Science Translational Medicine* 2012;4(159) (no pagination).
24. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2016.
25. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2020.
26. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2021.

27. **Rhythm Pharmaceuticals I.** RM-493-012. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung) und Abschnitt 16 (Listings) [unveröffentlicht]. 2021.
28. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2017.
29. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2020.
30. **Rhythm Pharmaceuticals I.** RM-493-015. Clinical Study Report. Abschnitt 14 (tabellarische Darstellung) und Abschnitt 16 (Listings) [unveröffentlicht]. 2021.
31. **Rhythm Pharmaceuticals I.** 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 [unveröffentlicht]. 2019.
32. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
33. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
34. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.
35. **Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al.** Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample. *J Clin Psychiatry* 2015;76(12):1676-1682.