

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

Setmelanotid (IMCIVREETM)

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Modul 4 A

Bardet-Biedl-Syndrome (BBS)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	77
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT.....	82
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	84

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	85
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	85
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	85
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	86
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	89
4.3.2.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	89
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	90
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	91
4.3.2.2.4	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.5	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
4.3.2.2.6	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	93
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.1.6	Studiendesign und Studienpopulation	99
4.3.2.3.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	116
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Körpergewicht– weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Body-Mass-Index (BMI; BMI-z) – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.4	Hüftumfang – weitere Untersuchungen.....	143
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3.6	Lipid-Profil – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.7	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen... ..	162
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	179
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	180
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	180
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	183
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	186
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	186
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	186
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	186
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	187
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	188

4.6 Referenzliste.....	190
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	197
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	201
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	211
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	213
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	236

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 – Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hüftumfang und Hunger	18
Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 – Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität	21
Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 – Endpunkte BMI und BMI-z	23
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Anschlussstudie RM-493-022	24
Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotid und sonstige Behandlungen im Anwendungsgebiet – Bibliografische Literaturrecherche Februar 2023	31
Tabelle 4-6: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche	42
Tabelle 4-7: Ergebnisse aus der bibliographischen Literaturrecherche – Charakterisierung von Studien im Anwendungsgebiet mit sonstigen/ohne Behandlungen ¹	45
Tabelle 4-8: Identifizierte Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen.....	50
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) im Anwendungsgebiet BBS aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen.....	52
Tabelle 4-10: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen.....	58
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT	69
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4 -24: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	83
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	84
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	86
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	88
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	90
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	91
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	95
Tabelle 4-37: Relevante Voll-Publikationen mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS aus der bibliografischen Literaturrecherche	96
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	104
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	105

Tabelle 4-43: Disposition nach Patienten-Populationen in RM-493-023	106
Tabelle 4-44: Disposition nach Patienten-Kohorten in RM-493-023	108
Tabelle 4-45: Charakterisierung von Patienten mit BBS oder AS nach Patienten-Kohorten und Altersgruppen in RM-493-023	110
Tabelle 4-46: Charakterisierung von Patienten mit BBS nach Patienten-Kohorten und Altersgruppen in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023	110
Tabelle 4-47: Disposition von Patienten mit BBS in RM-493-023	110
Tabelle 4-48: Behandlung mit Setmelanotid (Dosierung und Behandlungsdauer) bei Patienten mit BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-49: Charakterisierung von Patienten mit BBS zur Baseline in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-50: Medizinische Vorgeschichte von Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023; Ereignisse in $\geq 20\%$ der Patienten – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-51: Disposition für Patienten mit BBS in RM-493-022 – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-52: Demographie und Charakterisierung der Patienten mit BBS in RM-493-022 zur Baseline der jeweiligen Indexstudie – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte - weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-56: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen ..	119
Tabelle 4-57: Anzahl Todesfälle in den Studien RM-493-023 und RM-493-022 – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-59: Verzerrungspotential von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-60: Anteil Patienten (%) mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (prim. Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-61: Anteil Patienten (n, %) mit BBS $\geq 12, \geq 18$ Jahre mit einer Gewichtsreduktion $\geq 5, \geq 10\%$ zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-62: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-63: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 - weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-64: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen	126

Tabelle 4-65: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-66: Änderung des Körpergewichtes (kg,%) bei Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre zum Studienvisit versus Baseline der Indexstudie in RM-493-022 – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen..	130
Tabelle 4-68: Verzerrungspotential von Endpunkt BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-69: Änderung des BMI (kg/m ² ,%) bei Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-70: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS < 18 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-71: Anteil Patienten mit BBS < 18 Jahre mit einer Reduktion des BMI-z um $\geq 0,2$, $\geq 0,3$ zur Studienwoche 52 vs Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-72: Änderung des BMI (kg/m ² , %) bei Patienten mit BBS während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-73: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS < 18 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-74: Änderung von Körpergröße, Körpergewicht und BMI/BMI-z bei Behandlung mit Setmelanotid für Patienten mit BBS < 12 Jahre zur Baseline (PCPB) zum letzten Studienvisit vs. BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-75: Änderung des BMI (kg/m ²) bei Patienten mit BBS ≥ 6 Jahre zum Studienvisit versus Baseline der Indexstudie in RM-493-022 – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-76: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-77: Prozentuale Änderung des Körpergewichtes bzw. des BMI/ BMI-z bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 mit einer Behandlungsdauer > 36 Monate – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-78: Prozentuale Änderung des Körpergewichtes bzw. des BMI/ BMI-z bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 mit einer Behandlungsdauer > 36 Monate – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-79: Änderung von Körpergewicht und BMI bei Behandlung mit Setmelanotid für unter-schiedliche Altersgruppen für Patienten mit BBS oder AS bzw. BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen...	143
Tabelle 4-81: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen.	143
Tabelle 4-82: Änderung des Hüftumfanges (cm, %) bei Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 vs. Baseline in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-84: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen	146

Tabelle 4-85: Anteil Patienten mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnitt des Daily Hunger Score \geq 25% zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in RM-493-023 - weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-86: Änderung (absolut, %) des wöchentlichen Durchschnitt des Daily Hunger Score bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-87: Änderung (absolut, %) des wöchentlichen Durchschnitt des Daily Hunger Score bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-89: Verzerrungspotential von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-90: Änderung des IWQOL bei Patienten mit BBS \geq 18 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-91: Änderung des PedsQL bei Patienten mit BBS $<$ 18 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-92: Änderung des EQ-5D-5L bei Patienten mit BBS \geq 16 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen .	157
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt Lipid-Profil – weitere Untersuchungen...	159
Tabelle 4-94: Verzerrungspotential von Endpunkt Lipid-Profil – weitere Untersuchungen .	159
Tabelle 4-95: Änderung des Lipid-Profils (absolut) zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten mit BBS – weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-97: Verzerrungspotential von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse in RM-493-023 bei Patienten mit BBS und BBS oder AS – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-99: Unerwünschte Ereignisse \geq 10% nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS und BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-100: Schwere und moderate unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-101: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-102: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-103: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS und Behandlung mit Setmelanotid – weitere Untersuchungen.....	174

Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Behandlungszeit mit Setmelanotid - weitere Untersuchungen	176
Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse $\geq 30\%$ während der gesamten Behandlungszeit mit Setmelanotid – weitere Untersuchungen	177
Tabelle 4-106: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	186
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-023 (NCT03746522)	214
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-022 (NCT03651765)	227
Tabelle 4-110: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen RM-493-023 (NCT 03746522).....	237
Tabelle 4-111: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen RM-493-022 (NCT03651765)	248

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet.....	41
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet....	49
Abbildung 4-3: Studiendesign der Zulassungsstudie RM-493-023	101
Abbildung 4-4: Studiendesign der Anschlussstudie RM-493-022.....	103
Abbildung 4-5: Verlauf des Hunger Score (stärkster Hunger) für Patienten mit Randomisierung in den Placebo- oder den Setmelanotid-Behandlungsarm ab Baseline (PCPB) bis Studienwoche 66	151
Abbildung 4-6: Patientenindividuelle Änderung des IQWOL Gesamtscore bei Patienten mit BBS in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	155
Abbildung 4-7: Patientenindividuelle Änderung des PedsQL Gesamtscore bei Patienten mit BBS in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	156
Abbildung 4-8: Änderung des Lipid-Profiles für Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 versus Baseline – weitere Untersuchungen.....	161
Abbildung 4-9: Studiendesign von Studie RM-493-023.....	225
Abbildung 4-10: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-023 (Patienten mit BBS oder AS)	226
Abbildung 4-11: Studiendesign von Studie RM-493-022.....	235
Abbildung 4-12: Flow chart und Disposition in der Anschlussstudie RM-493-022 (Responder-Analyse).....	235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AS	Alström Syndrom
ATB	Baseline der offenen Behandlungsphase
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI; BMI-z	Body Mass Index; BMI standard deviation
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control
CI	Confidence Intervall
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DUS	Designated Use Set
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EAP	Expanded access programme
EQ-5D-5L	EuroQoL-5L
EU	European Union
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	Federal Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRF	Independent Review Facility
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
ITT	Intention to treat
LEPR	Leptinrezeptor
LS mean	Least square means

Abkürzung	Bedeutung
LTE	Long term extension
MC4; MC4R	Melanocortin 4; Melanocortin-4-Rezeptor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
PCPB	Placebo kontrollierte Behandlungsphase
PCS	Placebo controlled analysis set
PCSK1	Preproteine convertase subtilisin/kexin type 1
PedsQL	Pediatric Quality of Life
Ph2; Ph3	Phase-2; Phase-3
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
POMC	Proopiomelanocortin
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich
RCT	Randomized Controlled Trial
RGDO	Rare Genetic Disorder of Obesity
RKI	Robert Koch Institut
RWE	Real World Evidence
SAE	Serious Adverse Event
SAS	Safety Analysis Set
SD; SDS	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analogue scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf IMCIVREE™ mit dem Wirkstoff Setmelanotid zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Setmelanotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Setmelanotid ist ein Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonist und wurde entwickelt als ein Arzneimittel zur Wiederherstellung einer gestörten Aktivität des MC4R vermittelten Stoffwechselweges in Zusammenhang mit sehr seltenen genetischen Formen von Adipositas (rare genetic disorders of obesity, RGDO). Die durch den MC4 Rezeptor vermittelte Aktivität im Gehirn ist von entscheidender Bedeutung für verschiedene neuro-regulatorische Aktivitäten inklusive des Regelkreises zur Steuerung des Hunger- und Sättigungsgefühls und damit der Energiehomöostase des Körpers. Setmelanotid ist das erste kausal wirksame Medikament zur Behandlung von genetisch vererbter Adipositas aufgrund von Protiomelanocortin (POMC)/Proprotein convertase 1 (PCSK1)-Mangel, Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel und BBS. Bisher bestand grundsätzlich keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer zweckmäßigen oder zugelassenen medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten beschränkten sich in der Regel auf allgemeine unterstützende Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung), psycho-soziale Unterstützung sowie psychologische Betreuung, deren Fortführung auch bei Behandlung mit Setmelanotid patientenindividuell weiterhin empfohlen ist.

Fragestellung

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

Gegenstand des vorgelegten Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid bei Behandlung von Patienten mit genetisch bestätigtem BBS. Hierfür hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-244 für Setmelanotid im vorliegenden Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Datenquellen

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 der VerfO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bei der die Zulassung begründenden Studie handelt es sich um die Phase 3 (Ph3) Zulassungsstudie RM-493-023. Ergänzend wird in der Nutzenbewertung die Studie RM-493-022 berücksichtigt, die eine Anschlussstudie der Zulassungsstudie und der Ph2 klinischen Studie RM-493-014 war.

Die Zulassungsstudie RM-493-023 war eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Ph3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid versus Placebo über einen Studienzeitraum von 14 Wochen. An diese initiale placebo-kontrollierte Behandlungsphase schloss sich eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet an. Die als ergänzende Evidenz ebenfalls berücksichtigte klinische Studie RM-493-022 ist eine offene Anschlussstudie mit Einschluss von Patienten mit BBS aus den Indexstudien RM-493-023 und RM-493-014. Die Studie RM-493-014 war eine offene einarmige Ph2 Studie zur Untersuchung von Setmelanotid bei Behandlung von seltenen Formen genetisch bedingter Adipositas, darunter BBS, und wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da sie keine Zulassungsstudie war.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um eine vollständige und umfassende Bewertung der gesamten Evidenz im Anwendungsgebiet BBS zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern durchgeführt. In der Recherche wurden alle klinischen Studien im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung der untersuchten Intervention, des Studientyps oder der Studiendauer berücksichtigt, welche patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse) untersuchten. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranzogen, wurden nicht berücksichtigt.

Die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern wurde zum 15. Februar 2023 entsprechend den Vorgaben aus Modul 4 durchgeführt. Alle identifizierten klinischen Studien im Anwendungsgebiet wurden im Volltext gesichtet und im Dossier zusammenfassend dargestellt. Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien und die Liste der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 enthalten.

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

Die eingeschlossenen Studien mit Setmelanotid wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den verfügbaren klinischen Studienberichten und den Zulassungsunterlagen. Weiterhin berücksichtigt wurden Reports des pharmazeutischen Unternehmens zu Patienten mit BBS sowie wissenschaftliche Publikationen (Abstract, Poster, Vollpublikation). Für die im vorliegenden Dossier berücksichtigten klinischen Studien RM-493-023 und RM-493-022

wurde das Design und die Methodik in Anhang 4-E und das Verzerrungspotential in Anhang 4-F dargestellt.

Im Zulassungsverfahren wurde die Zulassungsstudie RM-493-023 von der EMA als eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte klinische Studie (RCT) von 14 Wochen Dauer charakterisiert. In Zusammenhang mit der Nutzenbewertung hat der G-BA bestimmt, dass die Dauer der RCT-Studienphase von 14 Wochen unzureichend ist zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Setmelanotid und eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt diese Vorgabe des G-BA und berichtet die Ergebnisse der RCT-Studienphase als ergänzende Evidenz in Modul 4. Gleichzeitig begründet der pharmazeutische Unternehmer in Übereinstimmung mit der Vorgabe des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid im Anwendungsgebiet auf Grundlage der offenen Studienphase der Studie RM-493-023 von 52 Wochen Dauer mit Behandlung mit Setmelanotid. Diese Vorgehensweise entspricht der präspezifizierten Bestimmung des primären Endpunktes und von wesentlichen sekundären Endpunkten für Studie RM-493-023 im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Abweichend von der Einordnung der Studie RM-493-023 als RCT und in Übereinstimmung mit der Vorgabe des G-BA wird die Zulassungsstudie daher in Modul 4 als “Weitere Untersuchung“ eingestuft und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Auch wird aus formalen Gründen für die berücksichtigte offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer ein “hohes“ Verzerrungspotential auf Studienebene und damit auch für alle berichteten Endpunkte angenommen, obwohl die Patienten während der gesamten Studiendauer verblindet blieben. Im Gegensatz hierzu wird für die ergänzende Evidenz aus der randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase ein “niedriges“ Verzerrungspotential angenommen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie RM-493-023, der Anschlussstudie RM-493-022, der in den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des Common Technical Document (CTD) an die Zulassungsbehörde übermittelten Evidenz und dem EMA Assessment Report. Weiterhin berücksichtigt wurden post-hoc Analysen sowie Publikationen im Anwendungsgebiet. Überwiegend berichtet werden die Ergebnisse für Patienten mit BBS für die pivotale Kohorte der Full Analysis Set (FAS) Population, die Gegenstand des Zulassungsverfahrens war. Die berücksichtigten Endpunkte sind:

Mortalität

- *Anzahl der Todesfälle*

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *IWQOL Lite*
- *Peds QL*
- *EQ-5D-5L*

Sicherheit

- *Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Ergebnisse zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung für Setmelanotid basiert auf einer abgeschlossenen Ph3 klinischen Studie (RM-493-023) mit einer offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer (primäre Evidenz) und einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer (ergänzende Evidenz). Als weitere ergänzende Evidenz berücksichtigt wurde die Anschlussstudie RM-493-022, in die Patienten aus der Zulassungsstudie RM493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014 eingeschlossen wurden.

Für die Darstellung der Evidenz in Modul 4 wird einheitlich die pivotale Kohorte berücksichtigt, welche Grundlage der Zulassung durch die EMA war. Dies ist in Übereinstimmung mit den Anforderungen für Orphan Drugs, den Zusatznutzen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist.

In ihrer Gesamtheit zeigten die Ergebnisse für Patienten mit BBS in beiden Studien/Studienphasen und für alle Endpunkte übereinstimmend gleichgerichtete, klinisch relevante und statistisch signifikante Behandlungseffekte. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigten die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Vergleich zu Placebo und auch die Dauerhaftigkeit des Nutzens einer Behandlung für die betroffenen Patienten. Eine vergleichende Analyse der Effekte von Setmelanotid versus BSC oder sonstige Interventionen war nicht möglich, da in der Literaturrecherche mit Ausnahme der Studien mit Setmelanotid keine interventionellen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten. Wesentliche Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sind zusammenfassend in den nachfolgenden Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 – Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hüftumfang und Hunger

Ausprägung Endpunkt	RM-493-023						
	Analyse	Patienten	Kohorte	Population	N/n	Ergebnis	p-Wert
Körpergewicht							
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ % ; [95% CI] ¹	52 Wochen	BBS oder AS ≥ 12 Jahre	Pivotal	FAS	31	32,3 [16,7; 51,4]	0,0006
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ % ; [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15	46,7 [21,3; 73,4]	0,0003
Änderung Körpergewicht kg (SD); [95% CI] ²	52 Wochen	BBS ≥ 12 Jahre	Gesamt	FAS	35/35	- 7,51 (8,07) [-10,36; -4,66]	< 0,0001
Änderung Körpergewicht kg (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15/15	- 9,42 (9,39) [-14,63; -4,22]	0,0008
Änderung Körpergewicht kg; [95% CI]	14 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Gesamt	PCS	22/22	-5,04 [-9,04; -1,05]	0,0079
BMI; BMI-z							
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 6 Jahre	Pivotal	FAS	31/26	- 3,76 (2,70) [-4,85; -2,66]	nv
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15/12	- 4,22 (3,34) [-6,34; -2,10]	0,0005
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	16/14	- 3,36 (2,07) [-4,55; -2,16]	< 0,0001
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	14 Wochen	BBS ≥ 6 Jahre	Gesamt	PCS	44/44	- 1,77 [-2,57; -0,97]	< 0,0001
Änderung BMI-z (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	16/14	- 0,75 (0,46) [-1,02; -0,49]	< 0,0001
Anteil Patienten mit einer Änderung BMI-z $\geq 0,30$ (%) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	14	10 (71,4) [41,9; 91,6]	nv
Änderung BMI-z [95% CI]	14 Wochen	BBS < 18 Jahre	Gesamt	PCS	22/22	- 0,32 [-0,50; -0,14]	0,0006
Hüftumfang							
Änderung Hüftumfang cm (SD); [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 6 Jahre	Pivotal	FAS	31/25	- 7,18 (7,40); [-10,24; -4,12]	nv
Hunger							
Anteil Patienten Reduktion Stärkster Hunger $\geq 25\%$ % [95% CI] ²	52 Wochen	BBS ≥ 12 Jahre	Pivotal	FAS	28	57,1 [28,9; 82,3]	<0,0001
Änderung Stärkster Hunger % (SD); [95% CI] ²	52 Wochen	BBS ≥ 12 Jahre	Pivotal	FAS	14/14	- 30,45 (26,49) [-45,74; -15,16]	0,0004
Änderung Stärkster Hunger %; [95% CI]	14 Wochen	BBS ≥ 12 Jahre	Gesamt	PCS	18/18	- 14,38 [-31,90; 3,14]	0,051

Ausprägung Endpunkt	RM-493-023						
	Analyse	Patienten	Kohorte	Population	N/n	Ergebnis	p-Wert
Quelle: Körpergewicht: Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63, Tabelle 4-65, BMI/BMI-z: Tabelle 4-69, Tabelle 4-70, Tabelle 4-71, Tabelle 4-72, Tabelle 4-73; Hüftumfang: Tabelle 4-82; Hunger: Tabelle 4-85, Tabelle 4-86, Tabelle 4-87 ¹ primärer Endpunkt von RM-493-023; ² wesentlicher sekundärer Endpunkt Abkürzungen: AS = Alström-Syndrom; BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall; FAS = Full Analysis Set; nv = nicht verfügbar; PCS = Placebo-controlled Analysis-Set; SD = Standardabweichung Analysen: Analyse 52 Wochen entspricht der Änderung zur Studienwoche 52 seit Baseline der offenen Behandlungsphase (ATB) bei Behandlung mit Setmelanotid. Analyse 14 Wochen entspricht dem Unterschied zwischen Setmelanotid versus Placebo zur Studienwoche 14 seit Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (PCPB). N/n: Anzahl Patienten zur Baseline/Studienwoche 52.							

Endpunkt Körpergewicht in RM-493-023

Für den primären Endpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population (N=31) resultierte für 32,3% (95% CI: [16,7; 51,4]; p=0,0006) der Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$. Für die korrespondierende Analyse unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre (N=15) resultierte für 46,7% (95% CI [21,3; 73,4]) der Patienten eine Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$. Für den sekundären Endpunkt von besonderer Bedeutung "Prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline" resultierte für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre (N=35) eine mittlere Reduktion des Körpergewichtes um -7,51 kg (95% CI [-10,36; -4,66]; p<0,0001) und für Patienten ≥ 18 Jahre (N=15) eine mittlere Reduktion des Körpergewichtes um -9,42 kg (95% CI [-14,63; -4,22]; p=0,0008). Für die doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase mit jeweils 22 Patienten je Behandlungsarm resultierte zur Studienwoche 14 versus Baseline eine Reduktion des Körpergewichtes von -5,04 kg (95% CI [-9,04; -1,05]; p=0,0079) bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. In der laufenden Anschlussstudie RM-493-022 blieb bis zum vorliegenden Datenschnitt nach 128 Wochen die Reduktion des Körpergewichtes aus der Indexstudie RM-493-023 weitgehend erhalten.

Die Gesamtheit der berichteten Evidenz für den anthropometrischen Endpunkt Körpergewicht war für alle untersuchten Patientengruppen und Altersgruppen gleichgerichtet, im Ausmaß vergleichbar und statistisch signifikant. Die Ergebnisse korrespondierten mit den Ergebnissen für die patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte BMI/BMI-z und Hüftumfang sowie Hunger. Zu beachten ist, dass Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht für pädiatrische Patienten < 18 Jahre aufgrund des natürlichen Wachstumsprozesses verzerrt sind. In Übereinstimmung mit medizinischen Fachgesellschaften und dem G-BA ist der pharmazeutische Unternehmer der Auffassung, das Körpergewicht kein angemessenes Effektmaß für pädiatrische Patienten im Anwendungsgebiet ist.

Endpunkt BMI und BMI-z in RM-493-023

Vergleichbar dem Endpunkt Körpergewicht resultierte für den patientenrelevanten explorativen Endpunkt BMI und BMI-z für alle durchgeführten Analysen und Patientengruppen ein

gleichgerichteter, im Ausmaß vergleichbarer und statistisch signifikanter Effekt. Für den Endpunkt Änderung BMI für alle Patienten ohne Alterseinschränkung der pivotalen Kohorte der FAS Population resultierte eine statistisch signifikante Reduktion des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline von $-3,76 \text{ kg/m}^2$ (95% CI $[-4,85; -2,66]$). Für die korrespondierenden Analysen für Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre resultierte eine statistisch signifikante Änderung des BMI vom $-4,22 \text{ kg/m}^2$ (95% CI: $[-6,34; -2,10]$; $p=0,0005$) und für Patienten < 18 Jahre von $-3,36 \text{ kg/m}^2$ (95% CI: $[-4,55; -2,16]$; $p<0,0001$). Die Änderung des BMI-z für Patienten < 18 Jahre betrug $-0,75$ und war statistisch signifikant (95% CI: $[-1,02; -0,49]$; $p<0,0001$), auch erreichten 71,4% der Patienten eine klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion des BMI-z (95% CI: $[41,9; 91,6]$) von $\geq 0,30$. Für die doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase resultierte eine Reduktion des BMI von $-1,77 \text{ kg/m}^2$ (95% CI: $[-2,57; -0,97]$; $p<0,0001$) und des BMI-z für Patienten < 18 Jahre eine Änderung von $-0,32$ (95% CI: $[-0,50; -0,14]$).

Die Gesamtheit der Ergebnisse zum Endpunkt BMI und BMI-z waren statistisch signifikant und klinisch relevant und korrespondierten mit den patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten Körpergewicht und Hüftumfang sowie mit dem Hunger. Weiterhin erlauben es die Ergebnisse für BMI und BMI-z die zuvor für den Endpunkt Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Wachstumsprozess genannten methodischen Limitationen zu vermeiden.

Endpunkt Hüftumfang in RM-493-023

Für den explorativen Endpunkt Hüftumfang führte bei Patienten mit BBS ohne Alterseinschränkung der pivotalen Kohorte der FAS Population eine Behandlung mit Setmelanotid zu einer statistisch signifikanten Reduktion des mittleren Hüftumfangs von $-7,18 \text{ cm}$ (95% CI $[-10,24; -4,14]$). Das Ergebnis korrespondierte mit den patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten Körpergewicht und BMI/BMI-z sowie Hunger.

Endpunkt Hunger in RM-493-023

Für den sekundären Endpunkt von besonderer Bedeutung “Anteil Patienten mit einer Reduktion des Hungers $\geq 25\%$ “ für Patienten der pivotalen Kohorte der FAS Population resultierte für 57,1% (95% CI $[28,9; 82,3]$; $p<0,0001$) der Patienten eine Reduktion des stärksten Hungers um $\geq 25\%$ (Tabelle 4-1). Für den ebenfalls sekundären Endpunkt von besonderer Bedeutung “Änderung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline“ resultierte für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre (N=14) eine statistisch signifikante Reduktion des stärksten Hungers um $-30,45\%$ (95% CI $[-45,74; -15,16]$; $p=0,0004$ und zur Studienwoche 14 zur Baseline um $-14,38\%$ (95% CI $[31,90; 3,14]$; $p=0,050$).

Die Gesamtheit der Ergebnisse zum Endpunkt Hunger waren statistisch signifikant und klinisch relevant und korrespondierten mit den patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten Körpergewicht, BMI/BMI-z und Hüftumfang. Die Ergebnisse waren für die drei in der Analyse berücksichtigten Ausprägungen des Hungers: stärkster Hunger während 24h, durchschnittlicher Hunger während 24h und Hunger am Morgen, gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RM-493-023

In der Zulassungsstudie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten der pivotalen Kohorte der FAS Population mit den patienten-berichteten Fragebögen IWQOL-Lite (≥ 18 Jahre) und PedsQL (< 18 Jahre) und die allgemeine Lebensqualität u.a. mit dem EQ-5D-5L (≥ 16 Jahre) untersucht (Tabelle 4-2). Für den IWQOL resultierte für die Patienten ($n=11$) eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung des mittleren (SD) Gesamt-Score um +12,0 (10,3) Punkte zur Studienwoche 52. Hiermit vergleichbar resultierte für den PedsQL für die Patienten ($n=9$) eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung des mittleren (SD) Gesamt-Score um 11,2 (14,3) Punkte. Die erzielte Verbesserung während der offenen Behandlungsphase war für beide Fragebogen-Instrumente jeweils größer als der definierte, klinisch relevante minimale Unterschied. Für den vom G-BA als klinisch relevanten Morbiditätsendpunkt eingestufte VAS des EQ-5D-5L resultierte eine mittlere (SD) Verbesserung um 8,15 (13,48) zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB). Die erzielten Ergebnisse waren für alle berücksichtigten Instrumente gleichgerichtet, zum Teil in ihrem Ausmaß klinisch relevant und korrelierten in ihrem Effekt mit den korrespondierenden Ergebnissen zu den Morbiditätsendpunkten Körpergewicht sowie BMI/BMI-z.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 – Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	RM-493-023					
	Analyse	Patienten	Kohorte	N/n	Baseline mean (SD)	Änderung % (SD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
IWQOL Lite (Gesamt-Score)	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	11/11	74,9 (12,0)	+12,0 (10,3)
PedsQL (Gesamt-Score)	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	9/9	67,2 (18,9)	+11,2 (14,3)
EQ-5D (VAS Score)	52 Wochen	BBS ≥ 16 Jahre	Pivotal	13/13	69,38 (16,24)	8,15 (13,48)
Quelle: Tabelle 4-90, Tabelle 4-91, Tabelle 4-92						
Analyse: Analyse 52 Wochen entspricht der Änderung zur Studienwoche 52 seit Baseline der offenen Behandlungsphase (ATB) bei Behandlung mit Setmelanotid. N/n: Anzahl Patienten zur Baseline/Studienwoche 52.						

Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z in RM-493-022

Für die laufende Anschlussstudie RM-493-022 sind Ergebnisse für die patientenrelevanten anthropometrischen Wirksamkeitsendpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z verfügbar. In der Analyse berücksichtigt wurden Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre die zur Studienwoche 52 versus Baseline der Indexstudie eine Verbesserung des Körpergewichtes um $\geq 10\%$ oder des BMI-z um $\geq 0,30$ bei Patienten < 18 Jahre erreicht hatten (Responder-Analyse). Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse für die korrespondierenden Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z.

Für den Endpunkt Körpergewicht unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre (N=11) bei denen das mittlere Körpergewicht zur Baseline der Indexstudie 131,60 kg (90% CI [120,08; 143,12]) betragen hatte, resultierte zum Datenschnitt 12 Monate (entspricht dem Studienende der Indexstudie) eine Änderung zur Baseline der Indexstudie um -18,94 (90% CI [-22,03; -15,85]) (Tabelle 4-3). Gegenüber dem Baseline-Wert der Indexstudie betrug die mittlere Gewichtsänderung zur Datenerhebung nach 24 Monaten (N=10) -15,05 kg (90% CI [-24,03; -6,07]) und nach 36 Monaten (N=3) -32,21 kg (90% CI [-78,67; 14,25]). Der Anteil Patienten ≥ 18 Jahre mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ gegenüber der Baseline betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach 24 Monaten 60,0% (6 von 10 Patienten).

Für den Endpunkt BMI unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS ohne Alterseinschränkung (N=30), bei denen der mittlere BMI zur Baseline der Indexstudie 39,65 kg/m² (90% CI [36,87; 42,44]) betragen hatte, resultierte zum Datenschnitt 12 Monate (entspricht dem Studienende der Indexstudie) eine Änderung zur Baseline der Indexstudie um -5,53 kg/m² (90% CI [-6,23; -4,82]). Gegenüber dem Baseline-Wert der Indexstudie betrug der mittlere BMI zur Datenerhebung nach 24 Monaten (N=24) -4,35 kg/m² (90% CI [-6,19; -2,51]) und nach 36 Monaten (N=12) -5,45 kg/m² (90% CI [-9,00; -1,91]). Der Anteil Patienten ≥ 18 Jahre mit einer Reduktion des BMI $\geq 10\%$ gegenüber der Baseline betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach 24 Monaten 54,2% (13 von 24 Patienten).

In der weiterhin durchgeführten Analyse des korrespondierenden Endpunktes BMI-z von Patienten mit BBS < 18 Jahre (N=19), bei denen der BMI-z zur Baseline der Indexstudie 3,57 (90% CI [3,21; 3,92]) betragen hatte, resultierte zum Datenschnitt 12 Monate (entspricht dem Studienende der Indexstudie) eine Änderung zur Baseline der Indexstudie um -0,82 (90% CI [-0,96; -0,68]). Gegenüber dem Baseline-Wert der Indexstudie betrug der mittlere BMI-z zur Datenerhebung nach 24 Monaten (N=13) -0,85 (90% CI [-1,07; -0,63]) und nach 36 Monaten (N=7) -0,60 (90% CI [-0,99; -0,20]). Der Anteil Patienten < 18 Jahre mit einer Reduktion des BMI-z $\geq 0,30$ gegenüber der Baseline betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach 24 Monaten 92,3% (12 von 13 Patienten).

Die Ergebnisse der Anschlussstudie unter Berücksichtigung der anthropometrischen Endpunkte bestätigen übereinstimmend die Dauerhaftigkeit des klinischen Effektes von Setmelanotid bei Patienten mit Ansprechen auf eine Behandlung während der initialen Indexstudie. Die Effekte sind für Patienten < 18 Jahre und Patienten ≥ 18 Jahre gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und statistisch signifikant.

Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 – Endpunkte BMI und BMI-z

Änderung zum Datenschnitt gegenüber der Baseline der Indexstudie	RM-493-012/014			RM-493-022			
		Datenschnitt 12 Monate ¹		Datenschnitt 24 Monate		Datenschnitt 36 Monate	
	N	n	Änderung	n	Änderung	n	Änderung
Änderung des mittleren Körpergewichtes bei Patienten \geq 18 Jahre kg (SD) [90% CI]	11	11	-18,94 (5,65) [-22,03; -15,85]	10	-15,05 (15,48) [-24,03; -6,07]	3	-32,31 (27,56) [-78,67; 14,25]
Änderung des mittleren BMI bei Patienten \geq < 18 Jahre kg/m ² (SD) [90% CI]	30	30	-5,53 (2,26) [-6,23; -4,82]	24	-4,35 (5,26) [-6,19; -2,51]	12	-5,45 (6,84) [-9,00; -1,91]
Änderung des mittleren BMI-z bei Patienten < 18 Jahre Score (SD) [90% CI]	19	19	-0,82 (0,35) [-0,96; -0,68]	13	-0,85 (0,45) [-1,07; -0,63]	7	-0,60 (0,54) [-0,99; -0,20]

Quelle: Tabelle 4-66, Tabelle 4-75, Tabelle 4-76
¹ entspricht der Baseline der Anschlussstudie RM-493-022
N: Anzahl Patienten zur Baseline; n: Anzahl Patienten zum jeweiligen Datenschnitt

Unerwünschte Ereignisse in RM-493-023 und RM-493-022

Die Ergebnisse zum Endpunkt “Unerwünschte Ereignisse“ für Patienten mit BBS der Safety Analysis Set (SAS) Population in der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Anschlussstudie RM-493-022 sind zusammenfassend in Tabelle 4-4 dargestellt. Bei allen Patienten mit BBS in Studie RM-493-023 (N=44) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten wurden für jeweils 3 (6,8%) Patienten berichtet. Im Verlauf der Studie wurde kein Todesfall berichtet. Für die insgesamt 42 Patienten mit BBS in der Studie RM-493-022 trat seit Baseline der Indexstudien (RM-493-023, RM-493-014) bei allen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Alle unerwünschten Ereignisse in beiden klinischen Studien waren vorübergehend und vom Schweregrad CTCAE \leq 3.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Anschlussstudie RM-493-022

SAS Population	RM-493-023		RM-493-022	
Patienten mit mindestens einem Ereignis	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie	
BBS Population: SAS	Setmelanotid (N=22) n (%)	Placebo (N=22) n (%)	Gesamt (N = 44) n (%)	Responder (N=30) n (%)
TEAEs	21 (95,5)	21 (95,5)	44 (100,0)	30 (100,0)
Schwerwiegende TEAEs	1 (4,5)	2 (9,1)	3 (6,8)	3 (10,0)
Schwerwiegende TEAEs mit Bezug zur Studienmedikation	0	1 (4,5)	1 (2,3)	0 (0)
TEAE mit Studienabbruch	0	2 (9,1)	3 (6,8)	1 (3,3)
TEAEs mit Todesfolge	0	0	0	0
Quelle: Tabelle 4-98, 4-104				
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Setmelanotid (IMCIVREETM) ist die einzige zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Setmelanotid ist ein MC4R Agonist, der die Spezifität und Funktionalität des natürlichen MC4R Liganden α -MSH erhält und somit eine reduzierte oder verlorene Aktivität des MC4R Stoffwechselweges kompensiert.

Für Patienten im Anwendungsgebiet ist Setmelanotid die einzige verfügbare Therapie, die eine kausale Behandlung der Erkrankung erlaubt, und deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde. In einer bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern wurden keine relevanten klinischen Studien identifiziert, die eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit zu sonstigen Behandlungen (incl. BSC) im Anwendungsgebiet erlauben. Auch liegen für das Anwendungsgebiet BBS keine Empfehlungen aus Behandlungsleitlinien vor. Eine vergleichende Analyse von Setmelanotid gegenüber BSC, der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher grundsätzlich nicht möglich, da diese nicht bestimmbar war und auch keine Studien zu sonstigen Interventionen im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten. In diesem Sinne ist Setmelanotid nicht nur aufgrund des Zulassungsstatus sondern auch aufgrund der Evidenzlage als Solist im Anwendungsgebiet einzuordnen.

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zu Setmelanotid aus der Zulassungsstudie RM-493-023, der laufenden Anschlussstudie RM-493-022, wissenschaftlichen Publikationen sowie den Abschnitten 2.5, 2.73 und 2.74 des Common Technical Document (CTD) und des EMA Assessment Report berücksichtigt.

Die vorliegenden Ergebnisse (Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-4) zeigen übereinstimmend für die untersuchten patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, Hüftumfang und BMI/BMI-z deutliche klinische Verbesserungen zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Behandlung mit Setmelanotid, die statistisch signifikant waren und von den Zulassungsbehörden als klinisch relevant eingestuft wurden. Ebenso wurde für alle Analysen des Endpunktes Hungers eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung berichtet. Ebenso bestätigt die verfügbare Evidenz eine konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Studienwoche 52 versus Baseline, die in ihrem Ausmaß den definierten minimalen, klinisch relevanten Unterschied für den jeweiligen validierten Fragebogen überstiegen. Das Sicherheitsprofil von Setmelanotid wurde von der EMA als akzeptabel eingestuft.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen in ihrer Gesamtheit übereinstimmend, dass Setmelanotid bei Patienten mit BBS eine langandauernde Gewichtskontrolle bzw. eine deutliche und klinisch relevante Reduktion des Körpergewichtes in Verbindung mit einer Reduktion des Hungers und Verbesserung der Lebensqualität bewirkt. Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Studien weisen nicht auf schwerwiegende Nebenwirkungen hin, auftretende unerwünschte Ereignisse waren vorübergehend und Setmelanotid war gut verträglich.

Unter Berücksichtigung

- der Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid aus klinischen Studien,
- der beträchtlichen Krankheitsschwere und des hohen medizinischen Bedarfs im Anwendungsgebiet, insbesondere bei Kindern und Heranwachsenden und im Hinblick auf die betroffenen Familien,
- von fehlenden zugelassenen Therapiealternativen bzw. fehlenden nachweislich zweckmäßigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen, die eine kausale und/oder dauerhafte Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten,
- von fehlenden klinischen Studien im Anwendungsgebiet mit Ausnahme von Studien mit Setmelanotid, so dass keine wissenschaftlich fundierte Aussage zur möglichen Wirksamkeit und Sicherheit von BSC oder sonstigen Therapiealternativen möglich ist,
- einer Anwendung von Setmelanotid in Verbindung mit einer patientenindividuell empfohlenen Fortführung von bestehenden Interventionen und unterstützenden Maßnahmen (entspricht BSC) auch bei Behandlung mit Setmelanotid und

- bestehenden formalen Anforderungen des G-BA an eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Verbindung mit offenen, einarmigen klinischen Studien als verfügbare Evidenz

wird das Ausmaß des beanspruchten Zusatznutzens von Setmelanotid in der Patientengruppe Bardet-Biedl Syndrome als nicht quantifizierbar eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dieser Einschätzung besonders die kürzlich ergangene gleichlautende Entscheidung des G-BA für das Anwendungsgebiet POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas mit der Begründung, dass die vorgelegte Evidenz patientenrelevant ist, die vorgelegten Studien jedoch keine sichere Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erlauben. Da im neuen Anwendungsgebiet BBS die Nutzenbewertung erneut auf der Grundlage einer offenen Behandlungsphase von 52 Wochen mit Behandlung mit Setmelanotid erfolgte, ist zu erwarten, dass bei Anwendung der gleichen formalen Kriterien die vorgelegte Evidenz erneut keinen höheren Zusatznutzen im Anwendungsgebiet unterstützt. Dies vorausgeschickt ist der pharmazeutische Unternehmer der Überzeugung, dass aufgrund der geringen Prävalenz im Anwendungsgebiet, der Tatsache, dass mit Ausnahme von Studien mit Setmelanotid keine sonstigen interventionellen klinischen Studien und keine validen Beobachtungsstudien identifiziert werden konnten und der Tatsache, dass Setmelanotid ein therapeutischer Solist im Anwendungsgebiet ist, die vorgelegte Evidenz der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entspricht. Setmelanotid ist daher als eine medikamentöse Behandlung einzustufen, die eine erhebliche und andauernde Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patienten gewährleistet. Diese Einschätzung wird nicht zuletzt von der Evidenz der randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer unterstützt, welche für die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z eine deutliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Setmelanotid versus Placebo belegt und der bereits nach einer kurzen Behandlungsdauer auftritt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Setmelanotid wurde am 16. Juli 2021 erstmals für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren und Erwachsenen mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)- Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischen Leptinrezeptor (LEPR)- Mangel zugelassen (6) und am 1. Juni 2022 erstmals in Deutschland eingeführt (7).

Am 2. September 2022 erhielt Setmelanotid eine Erweiterung der Zulassung zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren (8-10), die Gegenstand der vorgelegten Nutzenbewertung ist. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzen von Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS zu bestimmen. Hierbei wird Bezug genommen auf die Vorgaben des G-BA aus der Dossierberatung vom 22. Nov. 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-224) mit Berücksichtigung von Best Supportive Care (BSC) als vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (11-13).

Um das Ausmaß des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet zu bestimmen und im Interesse einer strukturierten und umfassenden Darstellung von allen verfügbaren Ergebnissen wurden alle Abschnitte in Modul 4 bearbeitet. Um eine vollumfängliche Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur im Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt (14). Diese Recherche berücksichtigte sowohl Setmelanotid als zu bewertendes Arzneimittel als auch sonstige Interventionen und unterstützende Maßnahmen sowie klinische Studien ohne Intervention im Anwendungsgebiet BBS.

In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA erfolgt der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung von Setmelanotid (8-10), Unterlagen in Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren (15-22), der Zulassungsstudie RM-493-023 (23-31) und der Anschlussstudie RM-493-022 (32-39) sowie Vollpublikationen (40-44), Abstracts (45-52) oder sonstigen Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmens. Entsprechend den Anforderungen zur Vorlage von Studien mit Patienten im Anwendungsgebiet werden der Studienregistereintrag und die derzeit verfügbaren Studienunterlagen der Ph2 Studie RM-493-014 mit Patienten mit BBS ebenfalls in Modul 5 vorgelegt (53-57).

Patientenpopulation

Patientenpopulation im Sinne der Zulassung sind Kinder ab 6 Jahre und Erwachsene mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) (8). In Übereinstimmung mit der Festlegung, dass die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgt, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse primär für die pivotale Kohorte der Full Analysis Set (FAS) Population, welche Gegenstand der erteilten Zulassung durch die Zulassungsbehörde war.

Intervention

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

Vergleichstherapie

In Übereinstimmung mit § 35a Abs.1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Verbindung mit § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen von

Setmelanotid bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (4, 5).

Für eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat der G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2022-B-244 (11-13) für Setmelanotid folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best Supportive Care (BSC)

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (11) führt der G-BA aus, dass BSC als diejenige Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten (58, 59). Auch wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypotonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt.

Auch wenn für Setmelanotid als Orphan Drug kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden muss, wurde eine bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt (14). Ziel von beiden Recherchen war es sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare wissenschaftlich-medizinische Literatur im Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung Berücksichtigung findet, um den tatsächlichen Nutzen und den Stellenwert von Setmelanotid in der medizinischen Versorgung bei der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Anwendungsgebiet zu erfassen und zu quantifizieren. Um eine vollständige Berücksichtigung von allen klinischen Studien und Publikationen zu gewährleisten erfolgten beide Recherchen ohne Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps und der verabreichten Behandlung (inkl. keine Behandlung). Die Ergebnisse der Recherche sind im Detail in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 dargestellt.

Endpunkte

Es wurden folgende Endpunkte berücksichtigt.

Mortalität

- *Anzahl der Todesfälle*

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *IWQOL-Lite*
- *PedsQL*

Sicherheit

- *Unerwünschte Ereignisse, schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
- *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Studientypen

Bei der berücksichtigten Zulassungsstudie RM-493-023 handelt es sich um eine klinische Ph3 Studie mit einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und einer offenen Behandlungsphase mit Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer (26, 27). Hierbei wird die placebo-kontrollierte Behandlungsphase und die offene Behandlungsphase als ergänzende und primäre Evidenz herangezogen.

Die Anschlussstudie RM-493-022 war eine offene Studie, die Studiendauer bis zur letzten verfügbaren und dargestellten Datenerhebung betrug 128 Monate (34, 36).

Da für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid zwei unterschiedliche klinische Studien vorlagen, wurde sowohl auf eine Metaanalyse als auch auf eine gepoolte Analyse verzichtet. Auch wurde aufgrund der schlechten Evidenzlage im Anwendungsgebiet und des unzureichenden Studienpools zu BSC auf die Durchführung eines indirekten adjustierten Vergleichs und eines historischen Vergleichs mit Setmelanotid verzichtet.

Für weitere Details zum Studiendesign siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 “Studiendesign und Studienpopulationen“.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

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

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

Die definierten Kriterien erlaubten eine Identifikation von allen klinischen Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotid im Anwendungsgebiet, definiert als Patienten mit Adipositas oder Hyperphagie mit genetisch bestätigtem BBS. Hiervon unabhängig erfolgte jedoch die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet in Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA (5).

Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien für Studien mit Setmelanotid und sonstige Behandlungen im Anwendungsgebiet – Bibliografische Literaturrecherche Februar 2023

	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A
Patientenpopulation	Pädiatrische und erwachsene Personen mit Adipositas oder Hyperphagie mit genetisch bestätigtem <ul style="list-style-type: none"> – Bardet-Biedl Syndrom (BBS) 	1	<ul style="list-style-type: none"> – Alter < 6 Jahre – Patienten mit sonstigen Formen genetischer Adipositas oder Syndromen – Gemischte Populationen inkl. Patienten, die nicht AS oder BBS sind und ohne separate Darstellung der Ergebnisse 	1
Intervention	Jegliche Intervention zur Behandlung von Adipositas und/oder Adipositas inklusive (aber nicht darauf beschränkt): <ul style="list-style-type: none"> – Setmelanotid/IMCIVREE/RM-493 – Sonstige medikamentöse Behandlung – Operative Behandlungen – Best Supportive Care (BSC) inkl. Verhaltenstherapie, psychologische Interventionen, und Strategien zur Reduktion von Kalorienaufnahme und Bewegungsförderung 	2	Keine	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	Keine	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus klinischen Studien oder RWE-Studien: <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit – Ergebnisse zum Verlauf der Erkrankung 	4	<ul style="list-style-type: none"> – Studien, die nicht mindestens einen der definierten Endpunkte mit Bezug zur Zielsetzung der Literaturrecherche untersuchen. 	4

	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A
Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> – Jeglicher klinische Studientyp zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung. – Jegliche Beobachtungsstudie mit Ergebnissen für definierte Endpunkte. 	5	<ul style="list-style-type: none"> – Briefe an den Herausgeber – Editorials, Kommentare – Narrative Reviews 	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen (oder zumindest eine Interimanalyse) abgeschlossen	7	Laufende Studie, keine Interimanalyse verfügbar	7
Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> – Klinischer Studienbericht – Primärpublikation – Sekundärpublikation mit neuen Daten – Abstract 	8	Alle Publikationen ohne neue Daten zu patientenrelevanten Endpunkten	8
Quelle: Evidera/PPD; Tabelle 28 (14), verändert A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; BBS: Bardet-Biedl Syndrom; BSC: Best Supportive Care; na: nicht zutreffend; RWE: Real World Evidence; RCT: Randomized controlled trial.				

Weiterhin erlaubten die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) eine vollständige Erfassung von klinischen Studien mit Setmelanotid bzw. sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet, einschließlich aber nicht darauf beschränkt: sonstige medikamentöse Behandlungen, operative Behandlungen, Verhaltensinterventionen, psychologische Interventionen und Strategien zur Reduktion der Kalorienaufnahme und/oder Steigerung körperlicher Aktivität. Die gewählte Vorgehensweise ist in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, ohne diese näher zu bestimmen (11-13). Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten (58, 59). Weiterhin hat der G-BA operative Verfahren als zVT ausgeschlossen (11-13). Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypertonie, Dyslipidiämie oder Diabetes mellitus) erfolgt.

Dieser allgemein gehaltenen Anforderung des G-BA entsprachen die weit gefassten Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche, da sie ohne Einschränkung des Studientyps eine vollständige Identifikation von allen klinischen Studien im Anwendungsgebiet mit beliebigen Interventionen erlaubten. Aus der so durchgeführten umfassenden bibliographischen Literaturrecherche resultiert ein vollständiges Bild von allen im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien mit Setmelanotid oder BSC. Damit erlaubte die Literaturrecherche eine Einschätzung zur Gesamtheit der klinischen Evidenz im Anwendungsgebiet und zum Ausmaß der Wirksamkeit und Sicherheit von BSC im Anwendungsgebiet ("Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität").

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Am 15. Februar 2023 wurde eine bibliografische systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt um klinische Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Setmelanotid und sonstige klinische Studien im Anwendungsgebiet mit oder ohne interventionelle Behandlung oder unterstützende Maßnahmen zu identifizieren (14). Primäres Ziel der SLR war es, alle verfügbaren Publikationen aus klinischen Studien mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet zu erfassen. Sekundäres Ziel der SLR war es, eine vollständige Darstellung von allen weiteren klinischen Studien im Anwendungsgebiet vorzunehmen, um eine vollständige und wissenschaftlich valide Abschätzung der Verfügbarkeit, Wirksamkeit, Sicherheit und Dauerhaftigkeit des klinischen Effektes von sonstigen Behandlungen zu erhalten. Die Durchführung der SLR erfolgte unter Berücksichtigung der für die Nutzenbewertung vorgegebenen Kriterien und lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück. Für jede berücksichtigte Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 dargestellt, die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Darüber hinaus sind die Suchstrategien für frühere Recherchen, deren Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt wurden in einen separaten Report verfügbar (14). Berücksichtigt wurden die folgenden Datenbanken:

Literatur-Datenbanken: - Stand Februar 2023

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

Weitere Datenbanken: - Stand Februar 2023

- PsycINFO
- EconLit

Konferenz-Abstracts: – Stand August 2022

- European Congress of Endocrinology (2019-2022)
- European Conference on Rare Disease and Orphan Products (2020-2022)
- Endocrine Society Annual Meeting (2019-2022)
- European Congress on Obesity (2019-2022)
- American Association of Clinical Endocrinologists Annual Congress (2019-2022)

- *European Society for Paediatric Endocrinology (2021-2022)*
- *Paediatric Endocrine Society (2021-2022)*
- *The Obesity Society (2021-2022)*
- *American College of Medical Genetics (2021-2022)*

HTA Agenturen: – Stand August 2022

- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Scottish Medicines Consortium (smc)*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)*
- *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*

Aufgrund der erwarteten sehr geringen Anzahl von aussagefähigen Publikationen und um einen vollständigen Studienstatus im Anwendungsgebiet zu erhalten, wurde eine weitgefaste Suchstrategie umgesetzt. Eine ggf. erforderliche Unterscheidung der identifizierten Studien entsprechend den Vorgaben aus Modul 4 (RCTs, vergleichende nicht-randomisierte Studien, Metaanalysen, indirekte Vergleiche sowie weitere Untersuchungen) erfolgte auf Ebene der im Volltext gesichteten Studien. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die vorgenommen. Die Berücksichtigung von Abstracts war auf den Zeitraum ab 2018, sonstige zeitliche Einschränkungen bestanden nicht. Die Ergebnisse der SLR sind in einem umfassenden Ergebnisbericht verfügbar (14) und in Abschnitt 4.2.3.5 für alle Studientypen zusammenfassend dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass abgeschlossene Studien sowie laufende Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zur Studienmethodik und Studienergebnissen in die Bewertung einfließen. Die Suche nach klinischen Studien wurde am 15. Februar 2023 durchgeführt und berücksichtigte unabhängig vom Studientyp alle dokumentierten Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotid im Anwendungsgebiet (14). Darüber hinaus wurden alle sonstigen klinischen Studien im Anwendungsgebiet mit oder ohne interventionelle Behandlung identifiziert. Hierbei wurden sowohl beendete als auch laufende und abgebrochene klinische Studien erfasst.

Die Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben in folgenden Studienregistern:

- *ClinicalTrials.gov*

- *European Union (EU) Clinical Trials Register*
- *Klinische Prüfungen PharmNetBund*
- *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)*
- *The Portal for rare diseases and orphan drugs*
- *European Medicine Agency Registry*

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.2.3.5 zusammenfassend dargestellt und in einem Ergebnisbericht verfügbar (14).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 1. März 2023. Es wurden keine Angaben zu klinischen Studien mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet gefunden. Ebenso wurden keine Angaben zu sonstigen interventionellen oder nicht-interventionellen Studien im Anwendungsgebiet gefunden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Durchführung von SLRs und Suchen in Studienregistern. Zunächst wurden aus den identifizierten Treffern Duplikate ausgeschlossen. Die verbliebenen Treffer wurden anhand elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der in Abschnitt 4.2.2 präspezifizierten Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig untersucht. Auf Basis von verfügbarer Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sind in einem Ergebnisberichten für Setmelanotid und BSC dargestellt.

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

Auf Basis der umfassenden bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern (14) ergab sich zusammenfassend, dass bis zum Februar 2023 die Wirksamkeit und Sicherheit von medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen im Anwendungsgebiet lediglich in klinischen Studien mit Setmelanotid untersucht wurde. Darüber hinaus konnten keine prospektiven oder retrospektive Studien/Publicationen zur Untersuchung der Wirksamkeit oder Sicherheit von sonstigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen identifiziert werden. In diesem Sinne ist Setmelanotid als therapeutischer Solist im Anwendungsgebiet einzustufen, da nicht nur keine Vergleichstherapie mit Zulassung im

Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte sondern auch keine Untersuchung identifiziert werden konnte, die eine evidenz-basierte Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit von sonstigen Behandlungen (inkl. BSC) im Anwendungsgebiet erlaubt.

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Insgesamt wurden 4.038 Treffer in den berücksichtigten elektronischen Datenbanken identifiziert (Abbildung 4-1). Die sehr große Anzahl identifizierter Treffer resultierte aus der sehr breiten Literaturrecherche welche neben interventionellen Studien auch Publikationen im Anwendungsgebiet ohne therapeutische Interventionen sowie epidemiologische oder gesundheitsökonomische Publikationen berücksichtigte. Nach dem Ausschluss von 2.998 Duplikaten wurden 1.040 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet von denen 927 ausgeschlossen wurden. Von den verbliebenen 113 Publikationen wurden 91 Publikationen in einer Volltextsichtung ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 22 Publikationen aus Studien im Anwendungsgebiet, die in der weiteren Bewertung der Literatur berücksichtigt wurden (Tabelle 4-6). Die Gründe für den Ausschluss von 91 Publikationen sind zusammenfassend in Abbildung 4-2 benannt, eine vollständige Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ist in Anhang 4-B verfügbar.

Von den 22 identifizierten und in der Nutzenbewertung berücksichtigten Publikationen entfielen jeweils 11 Publikationen auf Setmelanotid oder sonstige Behandlungen. Darunter waren Vollpublikationen der Ph2 Studie RM-493-014 (40) und der Zulassungsstudie RM-493-023 (41, 42, 46) und Abstracts/Kongressbeiträge der Studie RM-493-023 (Tabelle 4-6). Die zugrundeliegenden klinischen Studien wurden in der Suche in Studienregistern identifiziert und sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten. In der bibliografischen Literaturrecherche wurde ein weiterer Abstract mit Setmelanotid identifiziert (60) jedoch aufgrund nicht eingeschlossenen Endpunkten (Lipidwerte) ausgeschlossen. Da jedoch die Ergebnisse von Setmelanotid auf Lipidwerte als patientenrelevante Endpunkte in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt wurden, wurde der Abstract in Tabelle 4-6 als ergänzende Evidenz berücksichtigt (60). Für jede der identifizierten Studien wurden Studienreports bzw. tabellarische Darstellungen der Ergebnisse vorgelegt (25-28, 34-36, 55-57). In der Recherche nicht identifiziert wurde eine weitere Publikation mit Setmelanotid (44) die nach dem 15. Februar 2023 verfügbar wurde.

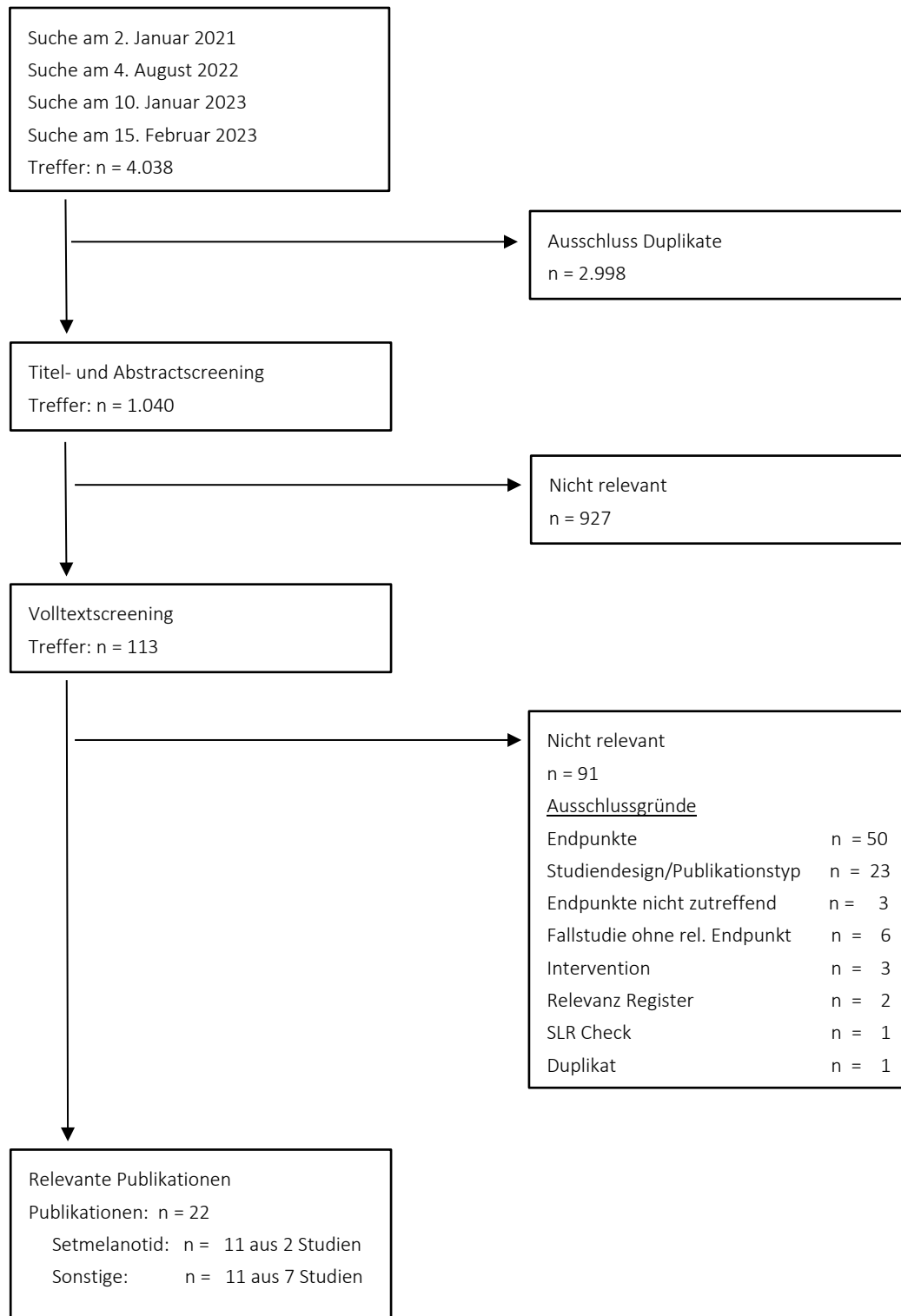
Elf weitere Treffer aus 7 Studien entfielen auf sonstige Publikationen im Anwendungsgebiet ohne Gabe von Setmelanotid (61-71), davon 6 Vollpublikationen und 4 Abstracts/Kongressbeiträge. Die zugrundeliegenden Studien wurden nicht in der Suche in Studienregistern identifiziert, die identifizierten Studien waren Beobachtungsstudien im Anwendungsgebiet. In keiner der sonstigen identifizierten Studien/Publikationen wurde die Sicherheit oder Verträglichkeit einer medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung von Patienten mit BBS untersucht. Studienziele waren überwiegend Untersuchungen zur Genetik und der phänotypischen Ausprägung von BBS und zur Epidemiologie der Erkrankung. In zwei identifizierten Abstracts mit Unterstützung des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern/Betreuer der betroffenen Patienten untersucht.

Keine der Studien enthält Angaben zu möglichen verabreichten medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen sowie deren Wirksamkeit und Sicherheit.

Darüber hinaus konnten keine weiteren interventionellen Studien oder Beobachtungsstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von weiteren medikamentösen oder nicht-medikamentösen im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Im Interesse einer transparenten und umfassenden Darstellung der gesamten verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-7 die identifizierten 11 Publikationen ohne Setmelanotid tabellarisch zusammengefasst und diskutiert.

Da die Suchkriterien der bibliographischen Literaturrecherche so definiert waren, dass sie eine umfassende Identifikation von allen klinischen Studien im Anwendungsgebiet erlaubten, folgt aus den Ergebnissen der Suche, dass mit Ausnahme von Studien mit Setmelanotid keine Angaben zu sonstigen möglichen Interventionen oder unterstützenden Maßnahmen vorliegen. Setmelanotid ist somit auch unter Berücksichtigung der Studienlage als Solist im Anwendungsgebiet einzustufen.

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet



Quelle: Evidera/PPD, Abbildung 1 (14), verändert

Tabelle 4-6: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

#	Referenz	Studiendesign	Indikation	Studie
	Setmelanotid			
1	Haws, R., Brady, S., Davis, E., Fletty, K., Yuan, G., Gordon, G., Stewart, M., Yanovski, J. Effect of Setmelanotid, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020. 22:2133-2140 (40).	einarmig	BBS	NCT03013543 (RM-493-014)
2	Haqq, A. M., Chung, W. K., Dollfus, H., Haws, R. M., Martos-Moreno, G. A., Poitou, C., Yanovski, J. A., Mittleman, R. S., Yuan, G., Forsythe, E., Clement, K., Argente, J. Efficacy and safety of Setmelanotid, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022. 10:859-868 (41, 42).	RCT	AS/BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
3	Forsythe, E., Haws, R. M., Argente, J. et.al. Quality of life improvements following one year of Setmelanotid in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: phase 3 trial results. Orphanet Journal Of Rare Diseases. 2023. 18:12 (43)	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
4	Argente, J., Clement, K., Dollfus, H., Han, J., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Mittleman, R., Stewart, M., Webster, M., Yanovski, J., Yuan, G., Haws, R. Phase 3 trial of Setmelanotid in participants with bardet-biedl syndrome: placebo-controlled results. Hormone research in paediatrics. 2021. Vol.94:30-31p (45).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
5	Haws, R. M., Gordon, G., Han, J. C., Yanovski, J. A., Yuan, G., Stewart, M. W. The efficacy and safety of Setmelanotid in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alstrom syndrome: Phase 3 trial design. Contemporary Clinical Trials Communications. 2021. 22 (no pagination):#pages# (46).	RCT	AS/BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
6	Haws, R., Clement, K., Dollfus, H., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Chung, W., Mittleman, R., Stewart, M., Webster, M., Yuan, G., Argente, J. Efficacy and safety of open-label Setmelanotid in bardet-biedl syndrome: a phase 3 trial. Obesity (Silver Spring, Md.). 2021. Vol.29:12-p (47).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
7	Haws, R., Clement, K., Dollfus, H., Freemark, M., Han, J., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Webster, M., Stewart, M., Mittleman, R., Yanovski, J., Yuan, G., Argente, J. Efficacy and safety of the melanocortin 4 receptor agonist Setmelanotid in obesity due to bardet-biedl syndrome or alstrom syndrome: A phase 3 trial. Hormone Research in Paediatrics. 2021. 94(SUPPL 2):91 (48).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
8	Forsythe, E., Haws, R., Argente, J., Beales, P., Chirila, C., Clement, K., Dollfus, H., Martos-Moreno, G., Gnanasakthy, A., Buckley, B., Mallya, U., Haqq, A. Quality of life in patients with bardet-biedl syndrome in a Setmelanotid phase 3 trial. Obesity (Silver Spring, Md.). 2021. Vol.29:150-p (49).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
9	Argente, J., Kuhnen, P., Haqq, A. M., Wabitsch, M., Chung, W. K., Van Den Akker, E., Martos-Moreno, G. A., Iqbal, A. M., Forsythe, E., Dubern, B., Malhotra, S., Yuan, G., Touchot, N., Dollfus, H., Farooqi, S., Clement, K. Effect of Setmelanotid Treatment in Children and Adolescents With Proopiomelanocortin (POMC) Deficiency, Leptin Receptor (LEPR) Deficiency, and Bardet-Biedl Syndrome (BBS). Hormone Research in Paediatrics. 2022. 95(Supplement 2):74-75 (50).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
10	Haws, R. M., Haqq, A. M., Clement, K. et.al. Setmelanotid Treatment in Pediatric and Adolescent Patients With Bardet-Biedl	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)

#	Referenz	Studiendesign	Indikation	Studie
Setmelanotid				
	Syndrome and Severe Obesity. Hormone Research in Paediatrics. 2022. 95(Supplement 1):118-119 (51).			
11	Haqq, A., Chung, W., Dollfus, H., Iqbal, A., Martos-Moreno, G., Poitou, C., Yanovski, J., Malhotra, S., Miller, P., Yuan, G., Forsythe, E., Clement, K., Argente, J. Exploration of Clinical Improvements Following Setmelanotid in Patients With Bardet-Biedl Syndrome. Obesity. 2022. 30(Supplement 1):142 (52).	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
Setmelanotid – ergänzende Evidenz				
	Haws, RM., Haqq AM., Clément K. et al. Impact of Setmelanotide Treatment on Lipid Parameters and Vital Signs in Patients With Bardet-Biedl Syndrome in a Phase 3 Trial. Horm Res Paediatr 2022;95(suppl 1):1-266; Abstract ID: 4882. (60) ¹	RCT	BBS	NCT03746522 (RM-493-023)
Sonstige Behandlungen/keine Behandlung				
12	O’Dea, D., Parfrey, P. S., Harnett, J. D. et.al. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. American Journal of Kidney Diseases. 1996. 27:776-783 (61)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
13	Green, J. S., Parfrey, P. S., Harnett, J. D. et.al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. New England Journal of Medicine. 1989. 321:1002-9 (62)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
14	Moore, S. J., Green, J. S., Fan, Y. et.al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. American Journal of Medical Genetics. 2005. 132:352-60 (63)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
15	Reinehr, T., Hinney, A., de Sousa, G. et.al. Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. Journal of Pediatrics. 2007. 150:618-622.e5 (64)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
16	Webb, M. P., Dicks, E. L. et.al. Autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome: First-degree relatives have no predisposition to metabolic and renal disorders. Kidney International. 2009. 76:215-223 (65)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
17	M’Hamdi, O., Ouertani, I., Maazoul, F. et.al. Prevalence of Bardet-Biedl syndrome in Tunisia. Journal of Community Genetics. 2011. 2:97-99 (66)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
18	Hamlington, B., Ivey, L. E., Brenna, E. et.al. Characterization of courtesy stigma perceived by parents of overweight children with bardet-biedl syndrome. PLoS ONE. 2015. 10:#pages# (67)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
19	Han, J. C., Reyes-Capo, D. P., Liu, C. Y. et.al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients with Alstrom Syndrome Compared with BMI-Matched Controls. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018. 103:2707-2719 (68)	Beobachtungsstudie	AS	nv
20	Saeed, S., Arslan, M., Manzoor, J. et.al. Genetic causes of severe childhood obesity: A remarkably high prevalence in an inbred population of Pakistan. Diabetes. 2020. 69:1424-1438 (69)	Beobachtungsstudie	AS/BBS	nv
21	Forsythe, E., Mallya, U. G., Yang, M. et.al. The Multifaceted Burden Experienced by Caregivers of Individuals With Bardet-Biedl Syndrome: Findings from the CARE-BBS Study. Hormone Research in Paediatrics. 2022. 95(Supplement 2):50 (70)	Beobachtungsstudie	BBS	nv
22	Forsythe, E., Mallya, U. G., Yang, M. et.al. Caregiver Burden in Bardet-Biedl Syndrome: a Survey of Obesity and Hyperphagia	Beobachtungsstudie	BBS	nv

#	Referenz	Studiendesign	Indikation	Studie
	Setmelanotid			
	Impacts. Hormone Research in Paediatrics. 2022. 95 (Supplement 2):104-105 (71)			
Quelle: Evidera/PPD; Tabelle 29 (14), verändert				
¹ Ergänzung. Abstract aufgrund nicht zutreffendem Endpunkt (Lipid-Profil) in der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen. In die Liste aufgenommen das Ergebnisse zum Endpunkt Lipid-Profil in Modul 4 dargestellt.				

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

Tabelle 4-7: Ergebnisse aus der bibliographischen Literaturrecherche – Charakterisierung von Studien im Anwendungsgebiet mit sonstigen/ohne Behandlungen¹

Publikation	Studiendesign	Patienten/Caregiver	Charakterisierung	Beobachtungs- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung (ausgewählte Angaben)
O’Dhea 1996 (61)	Kohortenstudie (prospektiv)	21 Familien mit BBS 38 Patienten mit BBS 58 Geschwister ohne BBS	Patienten mit klinischer Symptomatik für BBS und Geschwister ohne BBS.	1987 (erste Untersuchung) 1993 (Folgeuntersuchung)	nv	Untersuchung der Vorgeschichte und Ausprägung von BBS. 33 (86,8%) Patienten waren blind 25% im Alter von 13 J. 50% im Alter von 18 J. 25 (66%) Patienten Körpergewicht ≥ 90th Perz. 9 (25%) Patienten mit renaler Einschränkung Tod im Alter von 44 Jahren: Patienten mit BBS: 25% Geschwister ohne BBS: 2% (p < 0,0001) BBS hat eine einschränkende Prognose mit früherer Blindheit, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Eingeschränkte Nierenfunktion ist häufig und eine wesentliche Todesursache. Überleben ist deutlich reduziert.
Green 1989 (62)	Registerstudie (retrospektiv)	32 Patienten mit BBS	Patienten mit BBS in Neufundland	nv	nv	Untersuchung der intra- und interfamiliären Variation in der Ausprägung von BBS. Berücksichtigte Krankheitsausprägungen: Adipositas, retinale Dystrophie, Polydaktylie, mentale Einschränkung und Hypogonadismus. 25 Patienten mit Abgaben zum Gewicht 3 (12%) Körpergewicht < 90% Perzentile 12 (48%) Körpergewicht ≥ 95% 31 Patienten mit Daten zu Poly-/Syndaktylie 30 Polydaktylie 31 Syndaktylie 28 Patienten mit Daten zu retinaler Dystrophie 28 retinale Dystrophie 2 Retinitis Pigmentosa Charakteristische Ausprägungen von BBS sind: schwere retinale Dystrophie, Hypogonadismus

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

Publikation	Studiendesign	Patienten/Caregiver	Charakterisierung	Beobachtungs- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung (ausgewählte Angaben)
						(männl. Patienten), Adipositas, und dysmorphic Extremitäten
Moore 2005 (63)	Beobachtungsstudie	26 Familien bzw. 46 Patienten mit BBS oder LMS in Neufundland	Medianes Alter: 44 Jahre Spanne Alter: 1 – 68 Jahre	Untersuchungen im Jahr 1986, 1993, 2001	nv	Untersuchung der Epidemiologie und Phänotypologie von Patienten mit BBS. Prävalenz: 0,56 pro 10.000. Erblindung: 42/46 (91%); medianes Alter: 18 J Adipositas: 44/46 (96%); Renale Einschränkung: 32/32 (100%) Medianes Überleben: 63 Jahre; 12 Patienten verstarben zwischen 1,5 und 68 Jahren
Reinehr 2007 (64)	Beobachtungsstudie (prospektiv)	1.045 Kinder (4-16 J.)	1 Patient mit BBS 17,0 Jahre Alter Männlich 109,3 kg (2,7 SDS) 39,8 kg/m ² (3,2 SDS) Retinitis pigmentosa Hexadactylie	Beobachtungszeitraum 16 Jahre	nv	Untersuchung der Häufigkeit und Ausprägung von definierten somatischen Erkrankungen von Kindern mit Übergewicht. 223 Kinder mit Untersuchung auf Mutationen des MC4R Genes 13 (<1%) mit endokriner oder syndronaler Erkrankung 4 Hypothyroidismus 2 Prader-Willi Syndrom 2 Wachstumshormon-Defizit 1 Cushing Syndrom 1 Pseudohypoparathyroidismus 1 Pseudopseudohypoparathyroidismus 1 Klinefelter Syndrom 1 Bardet-Biedl Syndrom

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

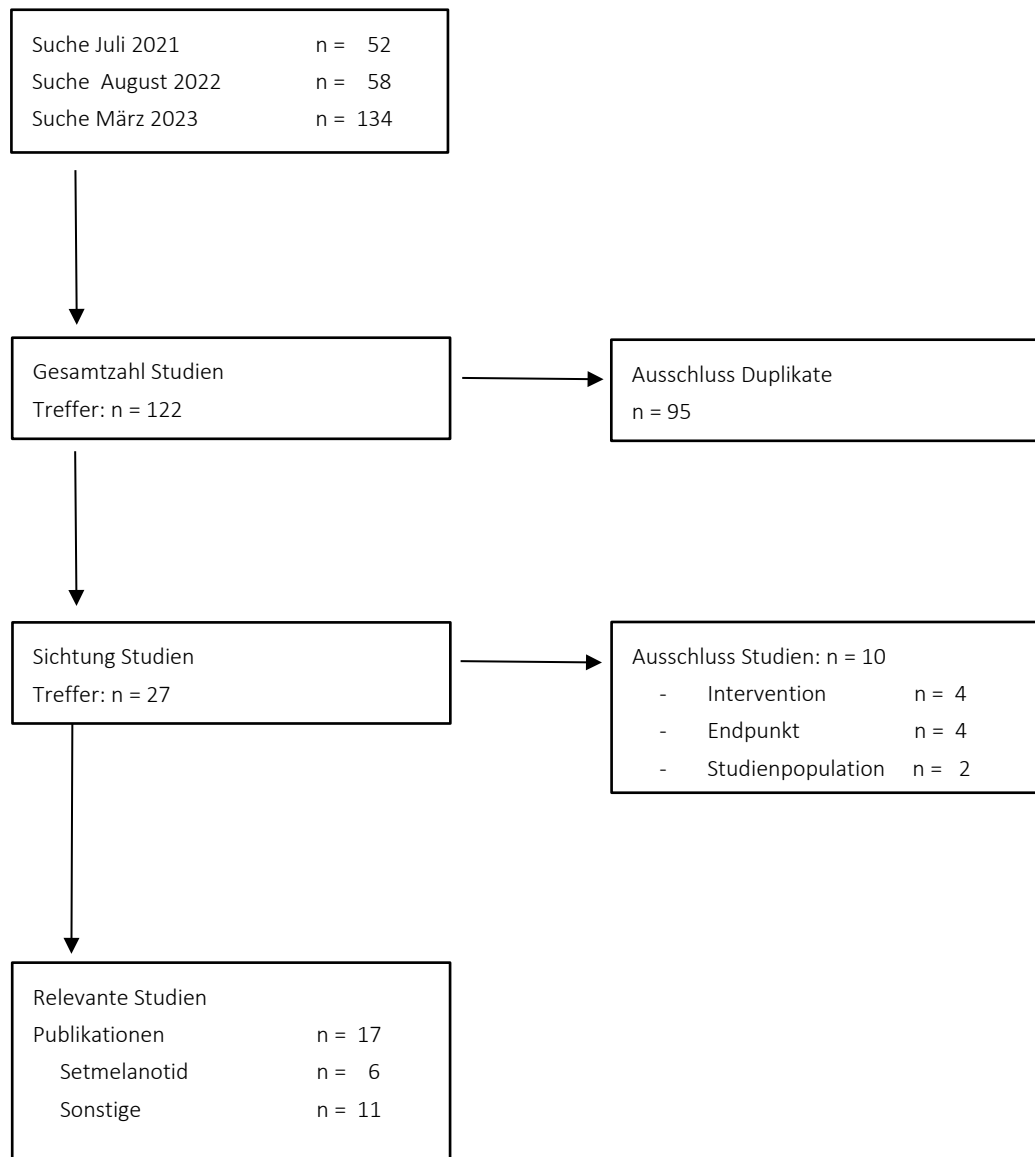
Publikation	Studiendesign	Patienten/Caregiver	Charakterisierung	Beobachtungs- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung (ausgewählte Angaben)
Webb 2009 (65)	Beobachtungsstudie	46 Patienten mit BBS 26 Familien Von 153 Geschwistern hatten 30% BBS Geographie: Neufundland	Patienten mit unterschiedlichen BBS Mutationen	Beobachtungszeitraum 26 Jahre	nv	Untersuchung von Symptomen von Patienten mit BBS versus Patienten ohne BBS Mutation BMI erwachsene Patienten: BMI: 38 (12) kg/m ² vs. 29 (3) kg/m ² BMI \geq 31 kg/m ² , heterozygote Patienten mit BBS: 22% (16/74) vs. 23% (7/30). Inzidenz Bluthochdruck: kein Unterschied zwischen zwischen Vergleichsgruppen. Inzidenz CKD: 11% (8/76), mittleres Alter Krankheitsbeginn 86 Jahre vs. 15% (5/33), mittleres Alter Krankheitsbeginn 81 Jahre. Überleben: 12 Patienten mit BBS verstarben, medianes Überlebensalter: 63 Jahre (95% CI = 62-64 Jahre). Kumulative Mortalität im Alter von 40, 50 und 60 Jahren war 12%, 20% und 25%
M'Hamdi 2011 (66)	Beobachtungsstudie	67 Patienten mit BBS 46 Familien Geographie: Tunesien	67 Patienten mit BBS 34/33 männl/weibl. Alter: 6 Monate-37 Jahre Blutsverwandschaft: 43 von 46 Familien	nv	nv	Untersuchung der Prävalenz von BBS in Tunesien (0,06 je 10.000) Charakterisierung der Patienten (> 70%) Adipositas: 62/67 (92,5%) Retinitis pigmentosa: 58/67 (86,6%) Hypogonadismus männl. 31 von 34 (86,2%) Postaxiale Polydactylie: 53/67 (79,1%) Keine Angaben zu Behandlungen und Behandlungsergebnissen verfügbar.
Hamlington 2015 (67)	Beobachtungsstudie	28 Eltern mit mind. einem Kind mit BBS	Patienten mit genetisch bestätigtem BBS (homo-, heterozygot) Alter: < 18 Jahre BMI: \geq 25 kg/m ²	nv	nv	Untersuchung der sozialen Stigmatisierung in Verbindung mit BBS aus Sicht von Patienten und Betreuern mittels strukturierten Interviews. Betreuer erleben vielfältige Stigmatisierung wegen Adipositas der betroffenen Kinder. Erlebte Stigmatisierung und Wahrnehmung der Erkrankung haben Auswirkung auf Kommunikation zwischen Patienten, Betreuer und Behandler. Keine Angaben zu Behandlungen und Behandlungsergebnissen verfügbar.

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

Publikation	Studiendesign	Patienten/Caregiver	Charakterisierung	Beobachtungs- und Behandlungsdauer	Verabreichte Therapien	Studienziel, Endpunkte, Ergebnisse, Schlussfolgerung (ausgewählte Angaben)
Saeed 2020 (69)	Beobachtungsstudie	225 Patienten mit schwerster Adipositas 14 Patienten mit genetisch bestätigtem BBS 12 homozygot 2 heterozygot Geographie: Pakistan	Alter 1,4 bis 14 Jahre 9 männlich, 5 weiblich		nv	Genetische Untersuchung von 225 Patienten mit schwerster Adipositas aus blutsverwandten Familien. Patienten mit Mutationen der BBS Gene waren charakterisiert mit schwerer Adipositas, Hyperphagie und dysmorphen Merkmalen Keine Angaben zu Behandlungen und Behandlungsergebnissen verfügbar.
Forsythe 2022a (70)	Beobachtungsstudie	242 Caregiver 242 Patienten Geographie: CAN, DE, UK, US	Mittleres Alter (SD): Caregiver: 41,9 Jahre (6,7) Patienten: 12,0 Jahre (3,7)	Betreuung: ≥ 6 Monate	nv	Befragung von Betreuern von Patienten mit BBS zur Krankheitslast und Strategien zur Gewichtsreduktion (RIOFS, IOH, MPAI). Im Durchschnitt fanden 8 verschiedene Strategien zum Gewichtsmanagement Anwendung. Betreuungsaufgabe hatte unterschiedlich starke Auswirkungen auf die Gesundheit und Produktivität der befragten Betreuer. Keine Angaben zu Behandlungen und Behandlungsergebnissen verfügbar
Forsythe 2022b (71)	Beobachtungsstudie		Mittleres Alter (SD): Caregiver: 41,9 Jahre (6,7) Patienten: 12,0 Jahre (3,7) Patienten ≥ 95 th Perzentile und Hyperphagie		nv	Hyperphagie: 230 (95,0%) von 242 Patienten IWQOL-KIDS: Reduzierte Lebensqualität durch BBS, besonders Körperwahrnehmung, soziale Kontakte und körperliches Wohlbefinden. SOH: Hyperphagie assoziiertes Verhalten: mehrfach täglich.
Han 2018 (68)	Beobachtungsstudie	Außerhalb Anwendungsgebiet. Patienten mit AS				
Quelle: Evidera PPD (14), eigene Darstellung nv: nicht verfügbar, nicht zutreffend						

Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie sonstigen Behandlungen im Anwendungsgebiet



Quelle: Evidera/PPD, Abbildung 2 (14), verändert

Für die Suche in Studienregistern wurden grundsätzlich die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die bibliografische Literaturrecherche berücksichtigt (Tabelle 4-5). Die Suche berücksichtigte klinische Studien im Anwendungsgebiet mit Setmelanotid sowie sonstige Studien im Anwendungsgebiet mit oder ohne Behandlungen oder unterstützenden Maßnahmen.

In der Suche in Studienregistern vom Juli 2021, August 2022 und März 2023 wurden insgesamt 122 Einträge identifiziert, von denen nach Ausschluss von 95 Duplikaten 27 Einträge zur

weiteren Bewertung verblieben (Tabelle 4-8). Nach Ausschluss von 10 Studien verblieben 17 Studien zur weiteren Berücksichtigung in der Nutzenbewertung, davon 6 Studien mit Setmelanotid und 11 sonstige Studien. Von den identifizierten Studien wurden 12 Studien in der Suche im Juli 2021 und 5 Studien im August 2022 identifiziert, die Suche in Studienregistern im März 2023 führte nicht zu weiteren Treffern (14).

Tabelle 4-8: Identifizierte Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen

#	Referenz	Intervention	Population	Studie
Setmelanotid				
1	A Phase 3 Trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity (23, 24)		AS/BBS	EudraCT 2018-004058-11 NCT03746522 (RM-493-023)
2	A Phase 3 Multi-Center, One-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 Years of Age with Rare Genetic Causes of Obesity (72, 73)		BBS	EudraCT: 2021-004167-27 NCT04966741 (RM-493-033)
3	Setmelanotide (RM-493): Phase 2 Treatment Trial in Patients with Rare Genetic Disorders of Obesity – ES (53, 54)		BBS	EudraCT 2017-000387-14 NCT03013543 (RM-493-014)
4	Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway		BBS	EUCTR: 2017-005006-35 NCT03651765 (RM-493-022)
5	Phase 3 Crossover Trial of Two Formulations of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the MC4R Pathway		BBS	EUCTR: 2021-004597-65 NCT05194124 (RM-493-037)
6	An Expanded Access Protocol for Setmelanotide for Treatment of Bardet-Biedl Syndrome (BBS)		BBS	NCT05183802 (RM-493-036)
Sonstige Behandlung/keine Behandlung				
7	Clinical registry investigating Bardet-Biedl syndrome (Company ID: HAW10113)	keine	BBS	NCT02329210
8	Genetics and clinical characteristics of Bardet-Biedl syndrome (Company ID: 040123 04-HG-0123)	keine	BBS	NCT00078091
9	Bardet-Biedl syndrome study: Clinical and Genetic epidemiology study in Adults (Company ID: 2899)	keine	BBS	NCT00213811
10	Treatment of Bardet-Biedl syndrome with metformin for evaluation of a possible visual improvement (Company ID: BBS V1.0)	Metformin (Ph2)	BBS	NCT03490019
11	Cohort for Bardet-Biedl Syndrome and Alström Syndrome for Translational Research Etude Interventionnelle Monocentrique (COBBALT)	Haut Biopsie	AS/BBS	NCT04461444
12	GROWing Up with Rare GENetic Syndromes (GROW UR GENES)	keine	BBS	NCT04463316
13	An Open-Label Rollover Study of PBI 4050 in Subjects with Alström Syndrome	PBI-4050	AS	NCT03184584
14	Safety and Tolerability of PBI-4050 and Its Effects on the Biomarkers in Subjects With Alström Syndrome	PBI-4050 (Ph2)	AS	NCT02739217
15	Clinical Study of a Single Ciliopathy: Alström Syndrome	keine	AS	NCT02890550

#	Referenz	Intervention	Population	Studie
Setmelanotid				
16	Characterizing the Genotype and Phenotype in Adults With Bardet-Biedl Syndrome (Company ID: 166639)	keine	BBS	NCT05400278
17	Clinical study of Bardet—Biedl syndrome	keine	BBS	ChiCTR2100048370
Quelle: Evidera PPD, Tabelle 39 (14)				

Von den identifizierten 17 Studien entfielen 6 Studien auf prospektive, interventionelle klinische Studien mit Setmelanotid und 11 Studien auf Studien ohne Setmelanotid (Tabelle 4-8). Die sechs klinischen Studien mit Setmelanotid waren Studien des pharmazeutischen Unternehmers (RM-493-023, RM-493-014, RM-493-022, RM-493-033, RM-493-036 und RM-493-037) und sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (Tabelle 4-9).

Von den weiteren identifizierten 11 Studien entfielen 7 Studien auf die Indikation BBS, eine Studie auf BBS/AS und 4 Studien auf AS. Acht der Studien waren Studien ohne Untersuchung einer medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung. Die einzige identifizierte interventionelle klinische Studie im Anwendungsgebiet BBS ohne Setmelanotid als Behandlung war eine Ph2 Studie zur Untersuchung der Wirkung von Metformin auf visuelle Einschränkungen bei Patienten mit BBS. Diese Studie (NCT03490019) wurde abgebrochen, es liegen keine Ergebnisse vor. Die beiden weiteren identifizierten interventionellen Studien betrafen die Untersuchung der experimentellen Therapie PBI-4050, einer anti-fibrotischen Behandlung bei Patienten mit AS.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) im Anwendungsgebiet BBS aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/laufend)
Randomisiert kontrollierte klinische Studie (RCT)				
RM-493-023 ¹	EudraCT 2018-004058-11 (23) NCT03746522 (24)	ja	ja	abgeschlossen
Nicht-randomisierte, vergleichende klinische Studie				
-	-	-	-	-
Metaanalysen, indirekte Vergleiche				
-	-	-	-	-
Weitere Untersuchungen				
RM-493-014	EudraCT 2017-000387-14 (53) NCT03013543 (54)	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-022	EudraCT 2017-005006-35 (32) NCT03651765 (33)	ja	nein	laufend
RM-493-033	EudraCT: 2021-004167-27 (72) NCT04966741 (73)	ja	ja	laufend
RM-493-036	NCT05183802 (74)	ja	ja	nein
RM-493-037	EUCTR: 2021-004597-65 (75) NCT05194124 (76)	ja	ja	nein
Quelle: Evidera PPD (14), Rhythm CTD 2.5 (17)				
¹ Die Zulassungsstudie RM-493-023 berücksichtigte neben einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase eine offene Behandlungsphase, die der Kategorie weitere Untersuchungen entspricht und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens als primäre Datenquelle berücksichtigt wurde.				

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (Tabelle 4-6) und der Suche in Studienregistern (Tabelle 4-8) bestätigten übereinstimmend eine sehr begrenzte Studienlage im Anwendungsgebiet. In beiden Recherchen wurden nur klinische Studien mit Setmelanotid als Behandlung im Anwendungsgebiet identifiziert. Gemäß den identifizierten Treffern konnte zum Zeitpunkt der Datenerhebung am 15. Februar keine weitere prospektive interventionelle klinische Studie und auch keine Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von weiteren möglichen Behandlungsstrategien oder BSC identifiziert werden. Somit bestätigt die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern über den Zulassungsstatus hinaus den besonderen Status von Setmelanotid als Solist im Anwendungsgebiet. Auch bestätigt die Recherche, dass aufgrund der Evidenzlage keine Vergleichstherapie identifiziert werden kann und keine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von sonstigen Behandlungen (inklusive BSC) im Anwendungsgebiet möglich ist. Ebenso erlauben klinische Studien zu Untersuchung von Alström Syndrom keinen Hinweis auf mögliche geeignete Vergleichstherapien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien mit Setmelanotid erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, post-hoc durchgeführte Analysen der Studiendaten (insbesondere Patienten mit BBS als definiertes Anwendungsgebiet), Vollpublikationen sowie an die Zulassungsbehörden übermittelte Unterlagen. Aufgrund der Berücksichtigung der offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer in RM-493-023 als primäre Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen wurde die Studie als “Weitere Untersuchung“ eingeordnet und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. In Übereinstimmung hiermit wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und für alle Endpunkte als “hoch“ bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer ist der Auffassung, dass für alle weiteren identifizierten Studien im Anwendungsgebiet ohne Behandlung mit Setmelanotid kein Nachweis zur Wirkung von möglichen Behandlungen vorliegt. Die vorgelegten Rechercheergebnisse bestätigten das vollständige Fehlen von wirksamen sonstigen Behandlungen und unterstützende Maßnahmen im Anwendungsgebiet und somit auch aus Studien- und Evidenzsicht den Status von Setmelanotid als absoluten therapeutischen Solist im Anwendungsgebiet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA (5) wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. In der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 mit Patienten aus der Studie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014 berücksichtigt. Bei der Zulassungsstudie handelt es sich grundsätzlich um eine interventionelle doppel-blinde, randomisierte placebo-kontrollierte Ph3 klinische Studie.

Die Beschreibung der Studien in Anhang 4-E erfolgte für die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022 anhand des TREND Statements (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design). Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und unter Anhang 4-E entsprechend der Vorgaben in Modul 4 bewertet und dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Hunger bei Patienten mit BBS \geq 6 Jahre berücksichtigte die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022.

Patientencharakteristika

In den berücksichtigten Studien wurden die eingeschlossenen Patienten hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Parameter charakterisiert. In die Studien eingeschlossen waren Kinder und Heranwachsende ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahre und Erwachsene. Es gab keine Einschränkungen bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts der Patienten.

In die Studie RM-493-023 wurden Patienten mit BBS oder AS randomisiert. Entsprechend den Anforderungen des G-BA aus der Dossierberatung 2022-B-244 vom 24. Nov. 2022 (11) erfolgt die Darstellung der Studienergebnisse und Bestimmung des Zusatznutzens für Patienten mit BBS. Für ausgewählte Endpunkte werden ergänzend Analysen für die kombinierte Population vorgelegt. Weitergehende Details zu den Studien- und Patientencharakteristika sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 verfügbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bestimmung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgte für die in Tabelle 4-54 berücksichtigten klinischen Studien bzw. Studienphasen und patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung von:

Verlängerung des Überlebens, Mortalität

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

Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität

In den berücksichtigten Studien mit Setmelanotid wurde die Morbidität unter Anwendung von verschiedenen Endpunkten untersucht. Nachfolgend wird die Definition der Endpunkte, ihre Operationalisierung und Validität der zugrundeliegenden Methodik diskutiert.

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

Der G-BA hat in einer abgeschlossenen Nutzenbewertung für Setmelanotid (77, 78) zur Behandlung von Patienten mit POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas und der

Dossierberatung für die Indikation BBS (11) Gewicht und BMI bzw. BMI-z als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingestuft. Hierbei stellt der G-BA fest, dass die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI im Anwendungsgebiet als bedeutsame Morbiditätsparameter einzuschätzen sind wobei Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), gegenüber absoluten Werten bevorzugt sind. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung des G-BA wird der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid unter Berücksichtigung von Körpergewicht (Erwachsene), BMI (Kinder, Heranwachsende und Erwachsene) sowie BMI-z (Kinder und Heranwachsende) bestimmen.

Die gewählte Vorgehensweise entspricht auch den Anforderungen der Zulassungsbehörden zur Entwicklung von neuen Behandlungen von Adipositas (79, 80). Diese empfehlen als primären Studienendpunkt die Bestimmung der prozentualen Änderung des Körpergewichtes und die Bestimmung der Anzahl Patienten, die eine präspezifizierte prozentuale Änderung des Körpergewichtes im Studienzeitraum erreichen. In diesem Zusammenhang wird von den Zulassungsbehörden eine placebo-adjustierte Gewichtsreduktion von mindestens 5% über einen Zeitraum von 12 Monaten als primäres Wirksamkeitskriterium genannt. Dies berücksichtigend haben die Zulassungsbehörden für Setmelanotid bei der Festlegung des primären Endpunktes in der Zulassungsstudie (Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion um mindestens 10% zum Studienende nach 52 Wochen versus Baseline für die FAS Population) eine mögliche spontane Gewichtsreduktion von 5% bei Behandlung mit Placebo angenommen. Die klinische Aussagekraft des Effektmaßes und die Patientenrelevanz des primären Endpunktes ist daher als robust gegenüber möglichen Fluktuationen einzustufen. Die beanspruchte Aussagekraft wird weiter unterstützt durch das vollständige Fehlen von Berichten in der wissenschaftlichen Literatur zu Gewichtsreduktionen in Verbindungen mit sonstigen möglichen Behandlungen oder unterstützenden Maßnahmen (BSC) im Anwendungsgebiet. Unabhängig davon ist im Gegensatz zu Patienten mit Adipositas aufgrund falscher Ernährung oder Bewegungsmangel bei Patienten im Anwendungsgebiet aufgrund der genetischen Ursache und zentralnervösen Manifestation der Erkrankung keine spontane symptomatische Besserung zu erwarten.

Ergänzend zum Körpergewicht berücksichtigen die Zulassungsbehörden den BMI als Maß zur Beurteilung der Krankheitsschwere und als möglichen sekundären Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien (79, 80). Hiermit übereinstimmend wird der BMI und seine Änderung in gültigen Behandlungsempfehlungen als aussagefähige Maßzahl für die Krankheitsschwere und den Therapieerfolg bewertet (81-84) und in Internet-basierten Tools zum Gewichtsmanagement (85-88) als bevorzugter Endpunkt für alle Altersgruppen berücksichtigt. Ebenso unterstützt die Messung des BMI zur Bestimmung von Adipositas eine Einordnung der Ergebnisse aus klinischen Studien in den deutschen Versorgungskontext für Patienten in allen Altersgruppen (89-92).

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

und ein niedriger BMI für Untergewicht. Entsprechend den Empfehlungen der WHO für Erwachsene (84) entspricht ein BMI von $<18,5 \text{ kg/m}^2$ Untergewicht, von $18,5 - <24,9 \text{ kg/m}^2$ Normalgewicht, von $25,0 - <30 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht und von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas (Tabelle 4-10). Darüber hinaus finden folgende Schweregrade Anwendung: Klasse I, II und III.

Auch für Kinder und Heranwachsende im Wachstumsprozess bis unter 18 Jahre erfolgt die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des ermittelten BMI. In dieser Patientengruppe sind jedoch aufgrund der fortlaufenden Veränderung von Körperlänge und Körpergewicht und damit verbundenen Schwankungen des BMI besondere Korrekturerfordernisse bei der Analyse und Bewertung von Daten zu berücksichtigen. Anders als bei erwachsenen Personen wird bei Kindern und Heranwachsenden der ermittelte BMI nicht unmittelbar bewertet, sondern gegenüber standardisierten alters- und geschlechtskorrigierten Referenzwerten diskutiert. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang Referenzperzentilen des BMI (82, 83, 92) die überwiegend in der klinischen Praxis Anwendung finden und BMI-z Scores (93-95) die in den klinischen Praxis und wissenschaftlichen Forschung berücksichtigt werden. Für die Bestimmung des BMI-z wurden in den vorgelegten Analysen einheitlich die "Clinical Growth Charts" (94) als etablierte und in der Wissenschaft anerkannte Referenzwerte berücksichtigt.

Tabelle 4-10: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen

Klassifikation	Erwachsene	Kinder und Heranwachsende	
	BMI	BMI-z	BMI Referenzperzentile
Untergewicht	$< 18,5 \text{ kg/m}^2$	$< -1,881$	$< P 3$
Normalgewicht	$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$		
Übergewicht	$25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$	$\geq +1,282 - < +1,881$	$\geq P 90 - < P 97$
Fettleibigkeit	$\geq 30,0$	$\geq +1,881$	$\geq P 97$
Fettleibigkeit Klasse I	$30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$		
Fettleibigkeit Klasse II	$35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$		
Fettleibigkeit Klasse III	$\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$		
Extreme Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden			$\geq P 99,5$

Quelle: nach DAG, DGKJ (82), RKI (83), WHO (84), Kromeyer-Hauschild (96)

Methodisch ist der BMI-z (auch BMI standard deviation genannt) ein Maß zur Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden, das grundsätzlich mit BMI Perzentilen vergleichbar ist. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Co-Variablen nimmt der BMI-z Score eine Transformation von BMI Werte (kg/m^2) einer standardisierten Referenz-Population (z.B. CDC growth charts) auf eine Normalverteilung vor. Hierbei erlaubt der z-Score eine Aussage, um wieviel Standardabweichungen ein

patientenindividuell gemessener Wert vom Median einer Referenzpopulation gleichen Geschlechts und gleichen Alters abweicht. Für eine Einordnung des BMI für Jungen und Mädchen bis unter 18 Jahre werden die in Tabelle 4-10 genannten Umrechnungsfaktoren für BMI-Perzentilen und BMI-z Scores für Übergewicht und Adipositas berücksichtigt. Hierbei entspricht ein BMI-z score von 0,00 (keine Abweichung vom median der Referenzpopulation) der P50 Perzentile (median) einer normalverteilten Referenzpopulation. Ein BMI-z von -1/+1 entspricht einer Abweichung des Messwertes um eine Standardabweichung vom median der normalverteilten Referenzpopulation, die Schwellenwerte für Übergewicht und Adipositas sind in der Literatur für den BMI-z score als +1,282 und +1,881 bzw. für BMI-Perzentile als P90 und P97 bestimmt. In diesem Sinne sind BMI Perzentile und BMI z-Scores in ihrer Aussage äquivalent, da sie mittels einer einfachen mathematischen Transformation ineinander umgewandelt werden können.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die mit den Zulassungsbehörden vereinbarten und in den klinischen Studien RM-493-023 und RM-493-022 umgesetzte Methodik zur Messung des Körpergewichts und Bestimmung des BMI/BMI-z den Vorgaben und Empfehlungen von Zulassungsbehörden und medizinischen Fachgesellschaften entsprach. Aufgrund des Fehlens von Empfehlungen für die Datenerhebung und Analyse von Ergebnissen zum Körpergewicht und BMI im Anwendungsgebiet wurde die Annahme abgeleitet, dass die bestehenden Empfehlungen und Grenzwerte für Adipositas anzuwenden sind.

– Sonstige anthropometrische Endpunkte (Hüftumfang)

In Übereinstimmung mit den Anforderungen von Zulassungsbehörden an die Entwicklung von neuen Behandlungen zur Gewichtsreduktion (79, 80) ist der pharmazeutische Unternehmer der Auffassung, dass der Endpunkt Hüftumfang als patientenrelevanter anthropometrischer Endpunkt anzusehen ist und eine valide ergänzende Aussage zur Verbesserung des Gesundheitszustandes erlaubt. Der Endpunkt Hüftumfang steht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit den patientenrelevanten Endpunkten Körpergewicht und BMI/BMI-z welche in Ihrer Gesamtheit den allgemeinen Gesundheitsstatus, die physische und psychische Gesundheit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten bestimmen. Auch ist der Endpunkt Hüftumfang ein sekundärer Endpunkt in Vorgaben der Zulassungsbehörde zur klinischen Entwicklung von Behandlung von Patienten mit Adipositas.

– Hunger

Setmelanotid (IMCIVREE™) ist zugelassen zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet (8). Mit der erteilten Zulassung stufen die Zulassungsbehörden die Kontrolle des Hungers im Anwendungsgebiet als eine behandlungsbedürftige und patientenrelevante symptomatische Ausprägung der zugrundeliegenden genetischen Störung der neuronalen Steuerung des Energiehaushaltes ein. Der G-BA verweist in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (11) darauf, dass dem Endpunkt “Hunger“ bei geeigneter Operationalisierung in der vorliegenden Indikation eine Bedeutung zugesprochen werden kann, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten

ursächlich für die Gewichtszunahme ist und ein zentrales Merkmal von BBS darstellt. Der pharmazeutische Unternehmer ist der Überzeugung, dass die gewählte Methodik zur Untersuchung von Hunger den methodischen Anforderungen entspricht.

Im Gegensatz zur Untersuchung von anthropometrischen Endpunkten wie z.B. Körpergewicht, BMI und Hüftumfang als objektive Messkriterien ist Hunger ein subjektiver Endpunkt, der in klinischen Studien schwer zu erfassen ist. Zu Beginn der klinischen Entwicklung von Setmelanotid standen keine erprobten und validierten Instrumente zur Untersuchung von Hunger als patientenrelevantem Endpunkt zur Verfügung. Um eine aussagefähige und wissenschaftlich valide Untersuchung des Hungers zu gewährleisten, hat der pharmazeutische Unternehmer geeignete Messinstrumente zur Untersuchung von Hunger als patientenrelevanten Endpunkt entwickelt und in klinischen Studien mit Setmelanotid angewandt. Die entwickelten Messinstrumente sind Patienten-berichtete Fragebögen (PROs), die einen pragmatischen Forschungsansatz verfolgen, um aussagefähige und valide Angaben zum Hungergefühl von Patienten ab einem Alter von 6 Jahren zu erheben. Die Entwicklung der Messinstrumente und ihre Validierung wurde in einem separaten Dossier dokumentiert (97) erfolgte unter Berücksichtigung der gültigen FDA-Leitlinie für eine patienten-berichtete Datenerhebung (PRO) in klinischen Studien (98) und in Absprache mit der Zulassungsbehörde in den USA.

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

Frage 1: How hungry do you feel right now ?

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

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

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

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

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

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

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

Der “Daily Hunger Questionnaire“ wurde für beide Altersgruppen im Rahmen der klinischen Studien täglich jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation und nüchtern, vor Einnahme einer Mahlzeit angewandt. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines elektronischen Fragebogens (ePRO). Für jede Frage wurde ein wöchentlicher Mittelwert gebildet, separat

dargestellt und in der Analyse berücksichtigt. Es wurde kein composite Endpunkt gebildet und kein Gesamtpunktwert vergeben.

Für den “Daily Hunger Questionnaire“ sind Validierungen verfügbar (97): “Content Validation“, “Test-Retest Reliability“ und “Validity“. Die Aussagefähigkeit des Fragebogens wurde auf Basis von Daten von 19 Patienten aus den klinischen Studien RM-493-012 und RM-493-015 mittels standardisierter psychometrischer Methodik bestimmt. Ebenso erfolgte eine sprachliche Validierung des Fragebogeninstrumentes inklusive ggf. erforderlichen kulturellen Adaptationen. Für die Auswertung der Ergebnisse und Darstellung in den jeweiligen Studienberichten wurde ein Endpunkt-Model erstellt wobei die statistische Aussagekraft der Nachweise zum Endpunkt Hunger aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung und der geringen Anzahl Patienten in den Zulassungsstudien erschwert wurde.

– Verbesserung der Lebensqualität

In der Niederschrift zur Dossierberatung (11) verweist der G-BA darauf, dass Endpunkte zur Untersuchung der Lebensqualität patientenrelevant sind, und betont die Notwendigkeit, die Validität des berücksichtigten Fragebogens im Anwendungsgebiet im Dossier darzulegen. Für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die patienten-berichteten Fragebögen IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life Lite), der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) und der EuroQL-5D (EQ-5D-5L) berücksichtigt. Für die einzelnen Fragebogen führt der G-BA aus, dass der PedsQL und IWQOL geeignete Fragebögen sind, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untersuchen. Weiterhin führt der G-BA aus, dass der EQ-5D-5L im Anwendungsgebiet nicht zur Untersuchung der allgemeinen Lebensqualität geeignet ist, die visuelle Analogskala (VAS) jedoch für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann.

Der patienten-berichtete IWQOL ist ein Fragebogen zur Untersuchung der Auswirkung von Adipositas auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten (99-102). Der Fragebogen ist validiert, wurde in klinischen Studien untersucht und ist in unterschiedlichen Sprachen verfügbar. Insgesamt berücksichtigt der Fragebogen 31 Fragen, die in fünf Domänen organisiert sind: Physische Aktivität (11 Fragen), Selbstwahrnehmung (n=7), Sexualität (n=4), Öffentliches Befinden (n=5) und Arbeit (n=4), aus denen ein Gesamt-Score berechnet wird. Die Scores reichen jeweils von 0 bis 100 wobei 100 der bestmöglichen Lebensqualität entspricht. Für die Bestimmung des Gesamt-Score ist ein erprobter Algorithmus verfügbar, auch wurde in Studien gezeigt, dass der Fragebogen auch auf geringe Änderungen des Körpergewichtes sensitiv reagiert.

Für den IWQOL entspricht ein Gesamtscore von 79,5-87,0 einer milden, von 71,9-79,4 einer moderaten und < 71,8 einer schweren Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Änderung des Score von 7,7 bis 12,0 (Grenzwert abhängig vom Ausgangswert zur Baseline) ist als minimaler klinisch relevanter Anstieg definiert.

Der patienten-berichtete Fragenbogen PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von pädiatrischen Patienten < 18 Jahre (103-105). Für den Fragebogen sind adaptierte Versionen für die Altersgruppen 8-12 Jahren (PedsQL Child) und 13-17 Jahren (PedsQL Teen) verfügbar sowie korrespondierende Fragebogen zur Befragung der betroffenen Eltern (PedsQL Child Parent und PedsQL Teen Parent). Der Fragebogen berücksichtigt eine fünfstufige Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) und Algorithmus zur Berechnung eines Gesamtpunktwertes getrennt für jede Fragebogenversion. Die Fragebögen bestehen einheitlich aus 4 Subskalen (physical, emotional, social and school functioning) mit 23 Fragen und errechnen einen Gesamtpunktwert.

Für den PedsQL entspricht ein Gesamtscore < 68,2 einem Grenzwert für eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, weitere Unterteilungen in Schweregrade sind nicht verfügbar. Eine Änderung des Score von 4,4 Punkte ist als minimaler klinisch relevanter Anstieg definiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid wurden zwei klinische Studien berücksichtigt. Da die Studie RM-493-022 eine Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 war, war eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Für die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022 waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Weiterhin waren keine Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse geplant, noch wurden sie durchgeführt. Auch wurden keine interventionellen klinischen Studien oder Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von anderen Behandlungsoptionen (inkl. BSC) im Anwendungsgebiet identifiziert. Die in den Studienberichten vorgelegten Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid entsprechen der bestmöglichen und gleichzeitig einzig verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Für die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022 waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Aufgrund der geringen Patientenzahl im Anwendungsgebiet wurden keine Analysen für die Effektmodifikatoren Geschlecht, Krankheitsschwere sowie Zentrums- und Ländereffekte durchgeführt. In der vorgelegten Analyse wurden unterschiedliche Altersgruppen berücksichtigt. Für ausgewählte Endpunkte wurden Analysen für Patienten mit BBS und BBS oder AS vorgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

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

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

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

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

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RM-493-023	ja	ja	abgeschlossen	14 Wochen	Setmelanotid Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Zulassungsstudie RM-493-023 war eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte klinische Ph3 Studie. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird jedoch die einarmige offene Studienphase mit Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer als primäre Datenquelle herangezogen. Die randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte Studienphase von 14 Wochen Dauer wird als ergänzende Evidenz berücksichtigt, da gemäß der Vorgabe des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich ist (11). Entsprechend dieser Vorgabe wird die Studie RM-493-023 nicht in Abschnitt 4.3.1.1 als RCT sondern für alle Endpunkte, Patientengruppen und Studienzeiträume in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen), berichtet.

Es liegen keine weiteren RCTs mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet vor. Die Information hat den Stand vom Februar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Studie RM-493-023 als einzige RCT im Anwendungsgebiet identifiziert. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung des Studientypus und der untersuchten Intervention sind zusammenfassend in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt und diskutiert. Die Recherchen wurden am 15. Februar 2023 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

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

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA wurden keine Angaben zu interventionellen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert. Die Recherche wurde am 01. März 2023 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend. Es gilt die in Abschnitt 4.3.1.1.1 benannte Vorgehensweise.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Nicht zutreffend.

Die Zulassungsstudie RM-493-023 war eine randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte klinische Studie. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird jedoch die einarmige offene Studienphase mit Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer als primäre Datenquelle herangezogen. Die randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte

Studienphase von 14 Wochen Dauer wird lediglich als ergänzende Evidenz berücksichtigt, da nach Einordnung des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich ist (11). Entsprechend dieser Vorgabe wird die Studie RM-493-023 nicht in Abschnitt 4.3.1.1 als RCT sondern in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen), berichtet.

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
RM-493-023	nein	ja	Ja	ja	nein

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RM-493-023	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4 -24: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Effektmo- difikator-a	Effektmo- difikator-b	Effektmo- difikator-c	Effektmo- difikator-d
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend. Es gelten die in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Kriterien.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

4.3.2.1.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt Fehler!** Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..*

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.5 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche und der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.5 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt Fehler!** Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.6 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie ¹	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RM-493-023 (23, 24) ²	ja	ja	abgeschlossen	23.11.2018 – 08.03.2021	Setmelanotid Setmelanotid vs Placebo
RM-493-022 (32, 33) ³	nein	ja	laufend	15.07.2018 – Juni 2022 ⁸	Setmelanotid
RM-493-014 (53, 54) ⁴	nein	ja	abgeschlossen	07.08.2017 – 03.02.2020	Setmelanotid
RM-493-033 (72, 73) ⁵	nein	ja	laufend	16.02.2022 -	Setmelanotid
RM-493-036 (74) ⁶	nein	ja	laufend	11.01.2022 -	Setmelanotid
RM-493-037 (75, 76) ⁷	nein	ja	laufend	21.12.2021 -	Setmelanotid
¹ Klinische Studien mit Patienten mit BBS; ² Zulassungsstudie; ³ Anschlussstudie; ⁴ Ph2 Studie; ⁵ Ph3 Studie, pädiatrische Patienten mit BBS (2 – < 6 Jahre); ⁶ Expanded access study (EAP) ⁷ Ph3 Studie zur Untersuchung unterschiedlicher Formulierungen; ⁸ verfügbarer Datenstand; Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in den Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 bilden den Studienstatus des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Wirkstoff Setmelanotid und Patienten mit BBS zum 1. April 2023 ab. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmens wurden bei der Suche in Studienregistern identifiziert.

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

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RM-493-014 (53, 54)	Keine Zulassungsstudie
RM-493-033 (72, 73)	Keine Zulassungsstudie, außerhalb zugelassener Indikation/Altersgruppe
RM-493-036 (74)	Keine Zulassungsstudie, unpassender Studientyp
RM-493-037 (75, 76)	Keine Zulassungsstudie, laufende Studie, keine Daten verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zu klinischen Studien im Anwendungsgebiet wurden in einem separaten Report zusammengefasst (14) und in Abschnitt 4.2.3.5 für alle Studientypen dargestellt und diskutiert.

In der am 15. Februar 2023 durchgeführten Suche wurden für den Wirkstoff Setmelanotid ausschließlich interventionelle klinische Studien des pharmazeutischen Herstellers identifiziert. Diese Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (Tabelle 4-36) und wurden für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid im Anwendungsgebiet herangezogen, sofern sie in Zusammenhang mit der erteilten Zulassung für BBS standen. Für die Nutzenbewertung relevante klinische Studien sind die Zulassungsstudie RM-493-023 sowie die Anschlussstudie RM-493-022, welche Patienten mit BBS aus der Zulassungsstudie einschloss. In der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde die Evidenz aus der Studie RM-493-014 mit Patienten im Anwendungsgebiet BBS, die jedoch keine Zulassungsstudie war.

Relevante Voll-Publikationen von klinischen Studien mit Setmelanotid aus der bibliografischen Literaturrecherche sind die in Tabelle 4-37 genannten Publikationen.

Tabelle 4-37: Relevante Voll-Publikationen mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Publikation
Haws 2020 (40)	Haws R., Brady S., Davis E et al. Effect of Setmelanotid, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 2020; 22, 2133-2140
Haws 2021 (46)	The efficacy and safety of Setmelanotid in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome. Phase 3 trial design. <i>Contemp Clin Trials Comm.</i> 2021
Haqq 2022 (41, 42)	Haqq AM, Chung WK, Dollfus H et al. Efficacy and safety of Setmelanotid, a melanocortin-4 receptor agonist, patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open label period. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2022
Forsythe 2023 (43)	Quality of improvements following one year of Setmelanotid in children and adult patients with Bardet-Biedl-syndrome. <i>Orphanet J Rare Diseases</i> 2023; 18, 12
Ervin 2023 (44)	Interview-Based Patient- and Caregiver-Reported Experiences of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotid Treatment in Bardet-Biedl Syndrome
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; Evidera PPD (14)	

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien- registers/ der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unter- nehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RM-493-023	EudraCT 2018-004058 (23) NCT03746522 (24)	ja	ja	abgeschlossen
RM-493-022	EudraCT 2017-005006 (32) NCT03651765 (33)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; Evidera PPD (14)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern zu klinischen Studien im betrachteten Anwendungsgebiet sind umfassend in Abschnitt 4.2.3.5 und in einem separaten Ergebnisbericht (14) für alle Studientypen dargestellt.

In der am 15. Februar 2023 durchgeführten Suche wurden ausschließlich klinische Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Wirkstoff Setmelanotid identifiziert. Diese Studien sind vollständig in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten. Die als relevant eingestufte und in der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid berücksichtigten Studien sind die Zulassungsstudien RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA konnten zum Stichtag 1. März 2023 keine Angaben zu relevanten klinischen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS identifiziert werden. Ebenso konnten keine Angaben zu sonstigen klinischen Studien im Anwendungsgebiet BBS identifiziert werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Offene, einarmige klinische Studien						
RM-493-023	ja	ja	nein	ja (27, 28)	ja (23, 24)	ja (41-44, 47)
RM-493-022	nein	ja	nein	ja (35, 36, 39)	ja (32, 33)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.1.6 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

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

In der Zulassungsstudie RM-493-023 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Patienten mit BBS oder AS untersucht (26-28). Im Verlauf des Zulassungsverfahrens wurde der Antrag auf Erteilung einer Zulassung für Patienten mit AS zurückgezogen (106). Im Beratungsgespräch zu BBS (Beratungsanforderung 2022-B-244) führte der G-BA aus, dass für die Nutzenbewertung Daten zum zugelassenen Anwendungsgebiet BBS vorzulegen sind (11). Dieser Vorgabe ist der pharmazeutische Unternehmer gefolgt und berücksichtigt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid die verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet BBS.

Hiermit übereinstimmend wurde auch für die Darstellung der Anschlussstudie RM-493-022 ausschließlich Patienten mit BBS aus den Indexstudien RM-493-023 und RM-493-014, berichtet. Keine Berücksichtigung finden Patienten mit anderen sehr seltenen, genetisch bedingten Formen von Adipositas, die ebenfalls in die Anschlussstudie eingeschlossen wurden.

In der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde die Ph2 Studie RM-493-014 die ebenfalls Patienten im Anwendungsgebiet einschloss, aber keine Zulassungsstudie war. Im Interesse einer umfassenden Bewertung und Vollständigkeit von Studienergebnissen im Anwendungsgebiet BBS werden die verfügbaren Ergebnisse zu Patienten mit BBS aus der Studie RM-493-014 in Modul 5 übermittelt (56), ohne diese im Dossier selbst darzustellen und zu diskutieren.

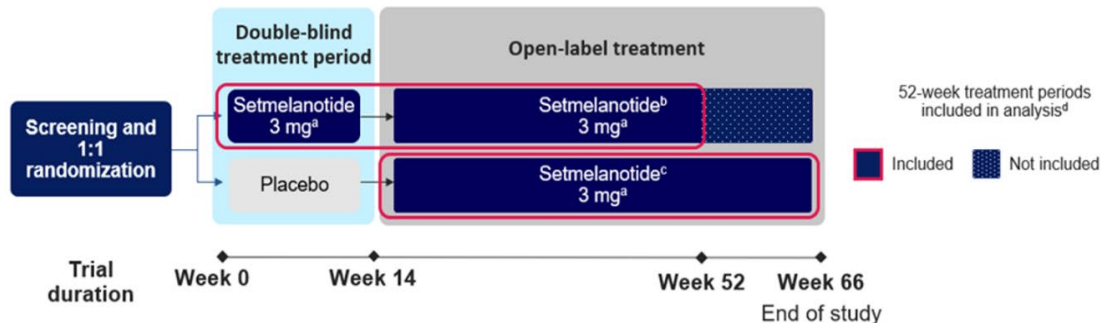
Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien RM-493-023 und RM-493-022 werden nachfolgend in den Tabelle 4-42 bis Tabelle 4-50 im Detail beschrieben und diskutiert. Weitergehende Angaben zu den berücksichtigten Studien sind in Anhang 4E hinterlegt.

Studiendesign

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Das Design der Zulassungsstudie RM-493-023 ist nachfolgend in Abbildung 4-3 dargestellt. Entsprechend den Kriterien der Zulassungsbehörde entspricht die Zulassungsstudie formal einer multi-zentrischen, randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierte Ph3 klinischen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid versus Placebo bei Patienten mit BBS oder AS. Nach Beendigung der initialen placebo-kontrollierten Studienphase von 14 Wochen Dauer wurde die Studie als eine einarmige offene Studie mit Setmelanotid als Studienmedikation bis zur Studienwoche 66 weitergeführt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid für den primären Studienendpunkt und wesentliche sekundäre Endpunkte erfolgte für die offene Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer.

Abbildung 4-3: Studiendesign der Zulassungsstudie RM-493-023

Figure 2: Trial Design Schematic

Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc. (26)

Im Detail wird zwischen folgenden Studienphasen unterschieden:

- Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach Screening und Studieneinschluss im Verhältnis von 1:1 entweder in den verblindeten Placebo oder den verblindeten Setmelanotid Behandlungsarm von 14 Wochen Dauer randomisiert (Studienabschnitt 1; Woche 0-14).
- Auf diesen Studienabschnitt folgte für alle eingeschlossenen Patienten eine offene Behandlungsphase mit Setmelanotid von 38 Wochen Dauer. Während dieser Studienphase wurde die Verblindung der Patienten beibehalten (Studienabschnitt 2; Woche 14-52).
- Hierauf folgte eine weitere offene Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer während der die Behandlung mit Setmelanotid und die Verblindung der Patienten beibehalten wurde (Studienabschnitt 3; Woche 52-66).
- Nach erfolgreicher Beendigung von Studienphase 3 konnten die Patienten in eine offene, nicht-verblindete Anschlussstudie eingeschlossen werden (RM-493-022).

Die Gesamtdauer der Studie RM-493-023 betrug somit 66 Wochen (ohne Berücksichtigung von Screening und Dosis Titration) mit drei definierten Studienphasen während der die eingeschlossenen Patienten durchgehend verblindet blieben.

Aus dem mit der Zulassungsbehörde abgestimmten Studiendesign resultierten zwei präspezifizierte Behandlungsphasen bzw. Analysezeiträume, die getrennt berichtet und der Zulassungsbehörde vorgelegt wurden:

- Randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.
- Offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer.

Die Studie RM-493-023 ist entsprechend den Kriterien der Zulassungsbehörde aufgrund der initialen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer mit zwei parallelen Behandlungsgruppen, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung als eine randomisiert kontrollierte klinische Studie (RCT) einzustufen. Jedoch hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch ausgeführt, dass die verfügbare Evidenz aus der placebo-kontrollierten Behandlungsphase unzureichend ist für eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid im Anwendungsgebiet (11). Hierfür ist nach Auffassung des G-BA eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen erforderlich, die von der placebo-kontrollierten Behandlungsphase mit 14 Wochen nicht erfüllt wird.

Dieser Vorgabe des G-BA folgend berichtet der pharmazeutische Unternehmer die verfügbare Evidenz zu Setmelanotid im Abschnitt 4.3.2.3 von Modul 4 als “Weitere Untersuchungen“ und nicht in Abschnitt 4.3.1.1 “RCT“ was der Einstufung der Studie als RCT durch die Zulassungsbehörde entsprechen würde. Die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid berücksichtigte Evidenz ist somit entsprechend den Kriterien des G-BA formal als Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) einzustufen (107). Die in der Nutzenbewertung als ergänzende Evidenz berücksichtigte randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer entspricht formal der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie).

Die Analyse für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase erfolgte zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB), welche dem initialen Beginn der Studie entsprach. Die Analyse für die offene Behandlungsphase erfolgte zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB), welche dem Beginn der Behandlung mit Setmelanotid entsprach.

In Zusammenhang mit der Seltenheit der Erkrankung und der geringen Fallzahl fand für die Datenanalyse des primären Endpunktes und der wesentlichen sekundären Endpunkte ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 Anwendung. Für den primären Endpunkt (Anzahl Patienten mit einer Änderung des Körpergewichtes $\geq 10\%$) wurde eine historische Kontrollrate von 10% in der FAS Population angenommen.

RM-493-022 (Anschlussstudie)

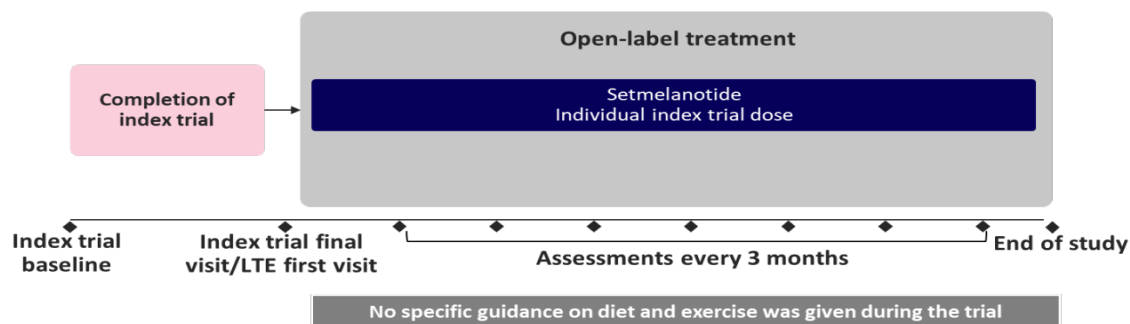
Das Design der Anschlussstudie RM-493-022 ist nachfolgend in Abbildung 4-4 dargestellt. Die Studie RM-493-022 ist eine offene Langzeit-Anschlussstudie unter Einschluss von Patienten

mit unterschiedlichen Formen von genetischer Adipositas inklusive BBS. In der Studie berücksichtigt wurden Patienten mit BBS aus den Indexstudien:

- RM-493-014 (NCT03013543). Ph2 Studie mit 52 Wochen Studiendauer zur Untersuchung von Patienten mit unterschiedlichen seltenen genetischen Formen von Adipositas, inkl. BBS (57).
- RM-493-023 (NCT03746522). Ph3 Studie mit 52 Wochen Studiendauer zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Patienten mit BBS oder AS (30).

Alle berücksichtigten Patienten wurden unmittelbar nach Beendigung der Indexstudie in die Anschlussstudie eingeschlossen, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung oder Abfolge der Studien-Visits bestand (Abbildung 4-4). Der zeitliche Abstand zwischen den Studien-Visits war jeweils 3 Monate. Die Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum der Anschlussstudie hinweg eine Behandlung mit Setmelanotid ohne Empfehlungen zur Ernährung oder Bewegung.

Abbildung 4-4: Studiendesign der Anschlussstudie RM-493-022



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc. (37)

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RM-493-023 (25, 26, 30)	Phase 3 multizentrische Zulassungsstudie mit randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter Behandlungsphase gefolgt von einer offenen Behandlungsphase mit Setmelanotid - beendet	Patienten mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) Alter ≥ 6 Jahre Weiblich/männlich	N = 52, davon Patienten mit: BBS: n = 44 AS: n = 8	Offene Screeningphase von 1-3 Wochen Dauer Doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase für 14 Wochen (Abschnitt 1) Offene Behandlungsphase mit Setmelanotid von allen Patienten für weitere 38 Wochen (Abschnitt 2) Offene Behandlungsphase mit Setmelanotid von allen Patienten für weitere 14 Wochen (Abschnitt 3)	Einschluss erster Patient: 23.11.2018 Studienende letzter Patient: 08.03.2021 Datum Studienbericht: 24.08.2021	Primärer Endpunkt - Anzahl Pat ≥ 12 Jahre mit ≥ 10% Reduktion Körpergewicht nach 52 Wochen vs. Baseline Wesentliche sekundäre Endpunkte (jeweils Studienwoche 52 versus Baseline) - % Änderung Körpergewicht bei Pat. ≥ 12 Jahre - % Änderung Hunger Score bei Pat ≥ 12 Jahre - Anzahl Pat ≥ 12 Jahre mit ≥ 25% Verbesserung des Hunger Score Weitere sekundäre Endpunkte (Studienwoche 14 vs Baseline) - % Änderung Körpergewicht vs. Placebo - % Änderung Hunger Score vs. Placebo Sicherheit und Verträglichkeit
RM-493-022 (34, 35, 37, 39)	Langzeit-Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Phase 2 Studie RM-493-014 - laufend	Patienten mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) Alter ≥ 6 Jahre Weiblich/männlich	Patienten mit BBS N = 42 Responder-Analyse: N = 30 aus den Studien: RM-493-023: n = 23 RM-493-014: n = 7	Fortführung der Dosierung aus der Indexstudie Datenerhebung verfügbar bis Woche 128 Wochen seit Baseline Indexstudie	Einschluss erster Patient: 03.07.2018 Verfügbare Analyse: Juni 2022 5 Studienzentren in DE, CAN und USA	Körpergewicht BMI; BMI-z Unerwünschte Ereignisse

Interventionen

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Alle Patienten der Studie RM-493-023 erhielten eine subkutane (sc) Verabreichung der Studienmedikation die einheitlich, einmal täglich (QD) morgens nach der täglichen Dokumentation des Hungers durch die Patienten und vor dem Frühstück erfolgte. Die gewählte Vorgehensweise zur Verabreichung der Studienmedikation erlaubte eine standardisierte Datenerhebung zum Endpunkt Hunger und Vermeidung von möglichen Interaktionen zwischen Studienmedikation und Frühstück mit möglichen Auswirkungen auf den sekundären Endpunkt Hunger oder weitere sekundäre Endpunkte.

Die verabreichten Dosierungen von Setmelanotid entsprachen den Vorgaben der Zulassung und waren für den gesamten Studienzeitraum von 66 Wochen Dauer wie folgt bestimmt:

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Setmelanotid	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
RM-493-023 (25, 26, 30)	1,0-2,0 mg QD Setmelanotid Woche 1-2 (Screening)	Placebo QD Woche 1-2 (Screening)	Während der initialen Screeningphase erhielten Patienten < 16 Jahre 1 mg (Studienwoche 1) bzw. 2 mg (W2) Setmelanotid pro Tag oder Placebo.
	3,0 mg QD Setmelanotid Woche 3-14 (Phase 1)	Placebo QD Woche 3-14 (Phase 1)	Während der initialen Screeningphase erhielten Patienten ≥ 16 Jahre 2 mg (W1 und W2) Setmelanotid pro Tag oder Placebo.
	1,0-2,0 mg QD Setmelanotid Woche 15-16	1,0-2,0 mg QD Setmelanotid Woche 15-16	Während der zweiten Titrationsphase erhielten Patienten < 16 Jahre 1 mg (W15) bzw. 2 mg (W16) Setmelanotid pro Tag
	3,0 mg QD Setmelanotid Woche 17-66 (Phase 2 und 3)	3,0 mg QD Setmelanotid Woche 17-66 (Phase 2 und 3)	Während der zweiten Titrationsphase erhielten Patienten ≥ 16 Jahre 2 mg (W15 und W 16) Setmelanotid pro Tag.
			Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte subkutan (sc)

RM-493-022 (Anschlussstudie)

In der Anschlussstudie (34, 35, 37) wurden die, in den Indexstudien RM-493-023 und RM-493-014 verabreichte Tagesdosierung von Setmelanotid fortgeführt. Es erfolgte keine Dosisanpassung.

Patienten (Populationen und Kohorten)

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid in der Studie RM-493-023 erfolgte für unterschiedliche präspezifizierte Patienten-Populationen: SAS (Safety Analysis Set); FAS (Full Analysis Set); PCS (Placebo-controlled Analysis-Set); DUS (Designated Use Set); PCS (Placebo-controlled Analysis-Set); CS (Completer's Set) und PP (Per Protocol Set EOP1/EOP2). Eine tabellarische Darstellung ihrer Definition und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-43 verfügbar.

Hierbei wurde die PCS Population grundsätzlich in allen Analysen der vergleichenden Wirksamkeit von Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigt.

Die FAS Population wurde grundsätzlich in allen Analysen der Wirksamkeit während der offenen, einarmigen Studienphase berücksichtigt.

Die SAS Population fand Berücksichtigung in allen Analysen der Sicherheit in beiden Studienphasen. Die Evidenz aus weiteren Patienten-Populationen wurden nicht in Modul 4 dargestellt, wurde jedoch im Interesse einer vollständigen Verfügbarkeit von Studiendaten in Modul 5 übermittelt.

Tabelle 4-43: Disposition nach Patienten-Populationen in RM-493-023

Kategorie	Charakterisierung	Berücksichtigung in Ergebnisdarstellung
Population		
Screening Analysis Set	Alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung	nein
Safety Analysis Set (SAS)	Alle Patienten mit mindestens einer Gabe von Studienmedikation (Setmelanotid oder Placebo). Die Analyse der Patienten erfolgte entsprechend der verabreichten Behandlung. Die SAS ist die primäre Studienpopulation zur Analyse der Sicherheitsendpunkte.	ja
Full Analysis Set (FAS)	Alle Patienten (unabhängig vom Alter) mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zur Baseline (ATB). Die FAS Population ist die primäre Studienpopulation zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte.	ja
Designated Use Set (DUS)	Alle Patienten der FAS Population mit einem nachgewiesenen Gewichtsverlust von mindestens 5 kg (oder mindestens 5% Gewichtsverlust bei Patienten < 100 kg Körpergewicht zur Baseline) bei Behandlung mit Setmelanotid während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und unabhängig von späteren Änderungen. Die DUS Population wurde als Sensitivity Analysen von Wirksamkeitsendpunkten berücksichtigt sofern erforderlich. Für die DUS Populationen wurden folgende Subgruppen berücksichtigt: - Patienten mit ursprünglicher Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm der doppel-blinden Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5 kg (oder 5% Gewichtsverlust bei Patienten < 100 kg Körpergewicht zur Baseline) bis zum Studienvist zur Woche 15. - Patienten mit ursprünglicher Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm der doppel-blinden Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und einem Gewichtsverlust von mindestens 5 kg (oder 5% Gewichtsverlust bei Patienten < 100 kg Körpergewicht zur Baseline) im Zeitraum ab Studienwoche 15 bis zur Studienwoche 29 (nach 14 Wochen Behandlung mit Setmelanotid)	nein

Kategorie	Charakterisierung	Berücksichtigung in Ergebnisdarstellung
Placebo-controlled Analysis Set (PCS)	Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zur Baseline (PCPB). Die PCS-Analyse erfolgte entsprechend der geplanten Randomisierung der Patienten und für die doppel-blinde Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.	ja
Per Protocol Set (PP) für Studienphase 1 oder 2 (PP at EOP1/EOP2)	Teilmenge der PCS/FAS Population unter Berücksichtigung Patienten ohne wesentliche Protokollverletzungen	nein
Completers Set (CS)	Alle Patienten der PP Population zum Ende von EOP1 die weiterhin Setmelanotid oder Placebo erhielten und die doppel-blinde Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer beendeten.	nein
Quelle: CSR RM-493-023, Abschnitt 9.7.2 (26)		

Tabelle 4-44: Disposition nach Patienten-Kohorten in RM-493-023

Kohorte	Charakterisierung	Berücksichtigung in Ergebnisdarstellung
Pivotal	Patienten mit BBS oder AS mit Studieneinschluss bis zum Studieneinschluss des sechsten Patienten mit AS in die klinische Studie. Entspricht der primären Analyse in der Zulassungsstudie.	ja
Supplement	Alle weiteren Patienten mit Studieneinschluss nach Einschluss des sechsten Patienten mit AS in die klinische Studie.	ja
Gesamt (Pivotal + Supplement)	Gesamtheit von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten unter Berücksichtigung der pivotalen und der supplement Kohorte.	ja
Quelle: CSR RM-493-023, Abschnitt 10.1 (26)		

In Verbindung mit den vorgenannten Patienten-Populationen erfolgte die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid in der Studie RM-493-023 in Verbindung mit unterschiedlichen präspezifizierten Patienten-Kohorten (Tabelle 4-44). Dies sind die pivotalen Kohorte, welche der primären Analyse der Zulassungsstudie entspricht, die supplement Kohorte mit weiteren, zum Zweck des erweiterten Erkenntnisgewinns in die Studie eingeschlossenen Patienten und die resultierende Gesamt-Kohorte (pivotal + supplement).

Von den 52 in die Zulassungsstudie RM-493-023 eingeschlossenen Patienten mit BBS oder AS entfielen 38 Patienten auf die zulassungsrelevante pivotale Kohorte und 14 Patienten auf die ergänzende supplement Kohorte (Tabelle 4-45). Insgesamt entfielen 44 Patienten auf das Anwendungsgebiet BBS, das Gegenstand der vorgelegten Nutzenbewertung war und 8 Patienten auf die Indikation AS, die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde. Von den 44 Patienten mit BBS entfielen 32 Patienten auf die pivotale Kohorte und 12 Patienten auf die supplement Kohorte.

Hinsichtlich der Altersverteilung von Patienten mit BBS (N=44) entfielen jeweils 22 Patienten auf die Altersgruppe < 18 Jahre (16 pivotal, 6 supplement) und \geq 18 Jahre (16 pivotal, 6 supplement). 36 Patienten (29 pivotal, 7 supplement) entfielen auf die Altersgruppe \geq 12 Jahre (Tabelle 4-46) die in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde für die Analyse des primären und den wesentlichen sekundären Endpunkten als Analysepopulation herangezogen wurde. Ergänzend erfolgte die Analyse der Wirksamkeit für die Endpunkte Körpergewicht und BMI für Patienten \geq 18 Jahre (N=22) und BMI-z für Patienten < 18 Jahre (N=22).

Von den 44 Patienten mit BBS erhielten jeweils 22 Patienten eine Behandlung mit Setmelanotid oder Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (Tabelle 4-46). Von den Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid-Behandlungsarm entfielen 12 auf pädiatrische Patienten < 18 Jahre und 10 auf erwachsene Patienten \geq 18 Patienten. Von den Patienten mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm entfielen 10 auf pädiatrische Patienten < 18 Jahre und 12 auf erwachsene Patienten. Für die pivotale Kohorte mit insgesamt 32 Patienten mit BBS entfielen jeweils 16 Patienten auf den Setmelanotid oder Placebo Behandlungsarm, davon waren im Setmelanotid Behandlungsarm 9 Patienten < 18 Jahre und im Placebo Behandlungsarm 7 Patienten < 18 Jahre.

Von den insgesamt 38 Patienten der für die Zulassung relevanten pivotalen Kohorte mit BBS oder AS mit Screening wurden alle Patienten in die placebo-kontrollierte Behandlungsphase randomisiert und erhielten mindestens eine Verabreichung der Studienmedikation (CSR-RM-493-023, Tabelle 14.1.1.1 (28)). Hieraus folgte unmittelbar, dass dies in gleicher Weise auch für Patienten im Anwendungsgebiet BBS mit insgesamt 32 Patienten zutrifft (Tabelle 4-47). Hinsichtlich des Anteils der Supplement-Patienten mit BBS mit Screening und Randomisierung sind keine sicheren Angaben möglich, da hier nur Angaben für die kombinierte Population von Patienten mit BBS oder AS vorliegen (CSR-RM-493-023, Tabelle 14.1.1.1 (28)).

Von den 22 Patienten mit BBS mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm beendeten 20 Patienten (90,9%) die klinische Studie erfolgreich, während 2 (9,1%) Patienten die Studie vorzeitig abbrechen. Ursache für den Studienabbruch waren *lost to follow up* und Entzug der Studieneinwilligung mit jeweils einem Patienten. Von den 22 Patienten mit BBS mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm beendeten 16 (72,7%) die klinische Studie erfolgreich während 6 (27,3%) Patienten die Studie vorzeitig abbrechen. Ursache für den Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse bei 3 (13,6%) Patienten, *lost to follow up* bei einem Patienten und sonstige Gründe bei 2 Patienten.

Tabelle 4-45: Charakterisierung von Patienten mit BBS oder AS nach Patienten-Kohorten und Altersgruppen in RM-493-023

Alter (Jahre)	Pivotal (N=38)		Supplement (N=14)		Gesamt (N=52)	
	BBS	AS	BBS	AS	BBS	AS
6 - <12	3	2	5	1	8	3
12 - < 18	13	2	1	0	14	2
< 18	16	4	6	1	22	5
≥ 12	29	4	7	1	36	5
≥ 18	16	2	6	1	22	3
Gesamt	32	6	12	2	44	8

Quelle: CSR RM-493-023; Tabelle 6 (26); Listing 16.2.4.1 (108), verändert

Tabelle 4-46: Charakterisierung von Patienten mit BBS nach Patienten-Kohorten und Altersgruppen in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023

Alter (Jahre)	Pivotal (N=32)		Supplement (N=12)		Gesamt (N=44)	
	Setmelanotid	Placebo	Setmelanotid	Placebo	Setmelanotid	Placebo
6 - <12	2	1	2	3	4	4
12 - < 18	7	6	1	0	8	6
< 18	9	7	3	3	12	10
≥ 12	14	15	4	3	18	18
≥ 18	7	9	3	3	10	12
Gesamt	16	16	6	6	22	22

Quelle: CSR RM-493-023; Tabelle 6 (26); Listing 16.2.4.1 (108), verändert

Tabelle 4-47: Disposition von Patienten mit BBS in RM-493-023

RM-493-023	Statistik	Pivotal (N=32)		Supplement (N=12)		Gesamt (N=44)	
BBS Pivotal		Setmelanotid N=16	Placebo N=16	Setmelanotid N=6	Placebo N=6	Setmelanotid N=22	Placebo N=22
Screening ¹	n (%)	16 (100)	16 (100)	nv	nv	nv	nv
Randomisierung ²	n (%)	16 (100)	16 (100)	6 (100)	6 (100)	22 (100)	22 (100)
Behandlung	n (%)	16 (100)	16 (100)	6 (100)	6 (100)	22 (100)	22 (100)
Beendigung Studie	n (%)	14 (87,5)	12 (75,0)	6 (100,0)	4 (66,7)	20 (90,9)	16 (72,7)
Abbruch Studie	n (%)	2 (12,5)	4 (25,0)	0	2 (33,3)	2 (9,1)	6 (27,2)
Grund für vorzeitigen Studienabbruch							
Unerw. Ereignis	n (%)	0	3 (18,8)	0	0	0	3 (13,6)
Lost to follow up	n (%)	1 (6,3)	1 (6,3)	0	0	1 (4,5)	1 (4,5)
Sonstige	n (%)	1 (6,3)	0	0	0	1 (4,5)	0
Anschlussstudie	n (%)	0	0	0	2 (33,3)	0	2 (9,1)

Quelle: CSR RM-493-023; Tabelle 8 (26), Tabelle 14.1.1.1 (28); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS); Tabelle 3 (27), verändert. ¹ Screening Analysis Set; ² Placebo-controlled analysis set

Eine zusammenfassende Darstellung der verabreichten Behandlungsdosis mit Setmelanotid (mg) und der Behandlungsdauer (Wochen) für Patienten mit BBS unter Berücksichtigung der pivotalen Kohorte (N=31) und allen Patienten (N=43) der FAS wird in Tabelle 4-48 vorgelegt. In der Darstellung nicht berücksichtigt wurde Patient 006-007 der pivotalen Kohorte mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm, der vor Erreichen der Baseline für die offene einarmige Behandlungsphase mit Setmelanotid seine weitere Teilnahme an der klinischen Studie zurückzog.

Alle Patienten erhielten während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer Setmelanotid 3,0 mg QD oder Placebo und während der offenen einarmigen Behandlungsphase Setmelanotid 3,0 mg QD. Für Patienten mit BBS der pivotalen Kohorte (N=31) betrug die mittlere (SD) Anzahl Behandlungen mit Setmelanotid 342,10 (120,3) mit einer Spanne (min-max) von 8,0 bis 465,0 (Tabelle 4-48). Die mittlere (SD) verabreichte Gesamtdosis mit Setmelanotid betrug 997,40 mg (355,6) und die mittlere (SD) Behandlungsdauer 54,03 Wochen (17,11). Für Patienten mit BBS der pivotalen + supplement Kohorte (N=43) betrug die mittlere (SD) Anzahl Behandlungen 289,93 (138,6) mit einer Spanne von 8,0 bis 465,0. Die mittlere (SD) verabreichte Gesamtdosis Setmelanotid betrug 839,83 mg (413,20) und die mittlere (SD) Behandlungsdauer 45,49 Wochen (20,89).

Tabelle 4-48: Behandlung mit Setmelanotid (Dosierung und Behandlungsdauer) bei Patienten mit BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Kohorte: FAS	Pivotal (N=31)¹	Gesamt (N=43)¹
Anzahl Behandlungen		
Mittelwert (SD); min, max	342,10 (120,344); 8,0, 465,0	289,93 (138,600); 8,0, 465,0
Median	363,00	337,00
[95% CI]	[297,95, 386,24]	[247,28; 332,59]
Verabreichte Gesamtdosis (mg)		
Mittelwert (SD); min, max	997,40 (355,355); 16,0, 1.365,0	839,83 (413,197); 16,0, 1.365,0
Median	1.072,00	991,00
[95% CI]	[867,06; 1.127,75]	[712,66; 966,99]
Behandlungsdauer (Wochen)²		
Mittelwert (SD); min, max	54,03 (17,106); 2,0, 69,0	45,49 (20,894); 2,0, 69,0
Median	53,00	53,00
[95% CI]	[47,76; 60,31]	[39,06; 51,92]
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 5 (27)		
¹ Keine Berücksichtigung von Patient 006-007 (pivotal Kohorte) wegen Studienabbruch vor Ende der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer; ² Behandlungsdauer (Wochen) = (Datum letzte Gabe – Datum erste Gabe + 1)/7)		

Die Studienpopulation mit BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 ist hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Hunger zur Baseline der doppel-blinden Behandlungsphase zusammenfassend in Tabelle 4-49 dargestellt. Die Darstellung erfolgt getrennt für Patienten mit BBS die in den Setmelanotid Behandlungsarm randomisiert wurden (n=22), Patienten mit BBS die in den Placebo Behandlungsarm randomisiert wurden (n=22) sowie die resultierende Gesamtpopulation mit 44 Patienten.

Das mittlere (SD) Körpergewicht von Patienten mit BBS, die in den Setmelanotid Behandlungsarm randomisiert wurden betrug zur Baseline 110,45 kg (35,8) mit einer Spanne (min-max) von 46,4 kg bis 173,8 kg und für Patienten im Placebo Behandlungsarm 106,5 kg (31,8) mit einer Spanne von 47,0 kg bis 166,0 kg. Der mittlere (SD) BMI von Patienten mit BBS mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm betrug zur Baseline 41,4 kg/m² (10,0) mit einer Spanne (min-max) von 24,4 kg/m² bis 61,3 kg/m² und für Patienten mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm 41,6 kg/m² (10,1) mit einer Spanne (min-max) von 24,6 kg/m² bis 66,1 kg/m². Alle in die Studie randomisierte Patienten entsprachen den CDC-Kriterien für schwere Adipositas (Klasse 3). Das durchschnittliche (SD) Alter zur Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase betrug für Patienten im Setmelanotid Behandlungsarm 18,5 (9,7) Jahre mit 12 (54,5%) Patienten < 18 Jahre und für Patienten im Placebo Behandlungsarm 21,5 (12,6) Jahre mit 10 (45,5%) Patienten < 18 Jahre.

Die Anzahl Patienten \geq 12 Jahren ohne kognitive Einschränkung mit ausgefülltem Daily Hunger Questionnaire betrug 7 (31,8%) für Patienten im Setmelanotid Behandlungsarm und 12 (54,5%) im Placebo Behandlungsarm.

Tabelle 4-49: Charakterisierung von Patienten mit BBS zur Baseline in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

	Setmelanotid (n=22)	Placebo (n=22)	Gesamt (n=44)
Alter; mean (SD); min, max (Jahre)	18,5 (9,7); 6, 42	21,5 (12,6); 6, 46	20,0 (11,2); 6, 46
Patienten \geq 18 Jahre; n (%)	10 (45,5)	12 (54,5)	22 (50,0)
Patienten < 18 Jahre; n (%)	12 (54,5)	10 (45,5)	22 (50,0)
Geschlecht; weiblich; n (%)	9 (40,9)	15 (68,2)	24 (54,5)
Körpergewicht; mean (SD); min, max (kg)	110,45 (35,8); 46,4, 173,8	106,5 (31,8); 47,0, 166,0	108,5 (33,5); 46,4, 173,8
BMI; mean (SD); min, max (kg/m ²)	41,4 (10,0); 24,4; 61,3	41,6 (10,1); 24,6, 66,1	41,5 (9,9); 24,4, 66,1
Patienten \geq 12 Jahren ohne kognitive Einschränkung mit vollständig ausgefülltem Daily Hunger Questionnaire; n (%)	7 (31,8)	12 (54,5)	19 (43,2)
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 4 (27)			

Häufige frühere medizinische Ereignisse in $\geq 20\%$ der Patienten mit BBS (n=44) oder AS (n=8) der SAS-Population in der Studie RM-493-023 (N=52) sind zusammenfassend in Tabelle 4-50 dargestellt. BBS wurde für 43 (82,7%) der eingeschlossenen Patienten als frühere kongenitale, familiäre und genetische Erkrankung berichtet. Die bestehende Abweichung um einen Patienten gegenüber den 44 Patienten mit BBS in der Studie ergab sich durch Patient 015-002, der irrtümlich nicht als Patient mit BBS bestätigt worden war, obwohl die klinischen und die genetischen Kriterien erfüllt waren. Für die 8 Patienten mit AS resultierte eine vollständige Übereinstimmung der medizinischen Vorgeschichte mit Diagnose im Rahmen der Zulassungsstudie. Weitere häufig auftretende frühere kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen waren Polydaktylie in 26 (50%) und Retinitis pigmentosa in 8 (15,4%) der Patienten mit BBS oder AS. Stoffwechsel und Ernährungsstörungen waren weitere sehr häufige frühere medizinische Ereignisse in 47 (90,4%) der Patienten, mit Adipositas in 41 (78,8%) als insgesamt häufigstem Krankheitsereignis. Frühere kognitive Erkrankungen wurden für 9 (17,3%) der eingeschlossenen Patienten berichtet. Eine separate Darstellung der medizinischen Vorgeschichte für Patienten mit BBS war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar.

Tabelle 4-50: Medizinische Vorgeschichte von Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023; Ereignisse in $\geq 20\%$ der Patienten – weitere Untersuchungen

System Organ Class / Preferred Term¹	Statistik	Anzahl Patienten (N = 52)
SAS Population		
Patienten mit mindestens einem Ereignis in der Vergangenheit	n (%)	52 (100,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	n (%)	52 (100,0)
Laurence-Moon-Bardet-Bield Syndrome	n (%)	43 (82,7)
Polydaktylie	n (%)	26 (50,0)
Alström Syndrom	n (%)	8 (15,4)
Retinitis pigmentosa	n (%)	8 (15,4)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	n (%)	47 (90,4)
Adipositas	n (%)	41 (78,8)
Augenerkrankungen	n (%)	35 (67,3)
Netzhautdystrophie	n (%)	18 (34,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	n (%)	35 (67,3)
Operation der Gliedmaßen	n (%)	19 (36,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n (%)	31 (59,6)
Ekzem	n (%)	13 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n (%)	29 (55,8)
Chronisches Nierenversagen	n (%)	12 (23,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n (%)	28 (53,8)
Erkrankungen des Nervensystems	n (%)	27 (51,9)
Psychiatrische Erkrankungen	n (%)	27 (51,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n (%)	24 (46,2)

Schlaf Apnoe	n (%)	14 (26,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n (%)	17 (32,7)
Erkrankungen des Immunsystems	n (%)	17 (32,7)
Saisonale Allergie	n (%)	12 (23,1))
Gefässerkrankungen	n (%)	17 (32,7)
Bluthochdruck	n (%)	15 (28,8))
Leber- und Gallenerkrankungen	n (%)	15 (28,8)
Endokrine Erkrankungen	n (%)	14 (26,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n (%)	9 (17,3)
Quelle: CSR RM-493-023; Tabelle 10 (26)		
¹ Ereignisse nach MedDRA Version 23.0;		

RM-493-022 (Anschlussstudie)

Patienten mit Adipositas und BBS im Alter von ≥ 6 Jahre konnten in die Anschlussstudie RM-493-022 eingeschlossen werden, sofern sie die Indexstudien RM-493-023 oder RM-493-014 beendet hatten und sich eine klinische Wirksamkeit und akzeptable Verträglichkeit bei Behandlung mit Setmelanotid gezeigt hatten. Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit oblag dem jeweiligen Prüfarzt und war nicht an präspezifizierte Kriterien gebunden.

In die Studie RM-493-022 eingeschlossen wurden insgesamt 42 Patienten (Datenstand 8. März 2021) mit BBS (39). In der Nutzenbewertung berücksichtigt wird eine "Responder-Analyse" mit 30 Patienten mit BBS (35), die folgende Kriterien erfüllten:

- Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre, die zur Studienwoche 52 versus Baseline der Indexstudie eine Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ erreicht hatten
- Patienten mit BBS < 18 Jahre, die zur Studienwoche 52 versus Baseline der Indexstudie eine Reduktion des BMI-z $\geq 0,3$ erreicht hatten.

Weitere verfügbare Ergebnisse für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit BBS (N=42) sind in ergänzenden Dokumenten in Modul 5 verfügbar (36, 39).

Von den 30 Patienten mit BBS mit Berücksichtigung in der "Responder-Analyse" entstammten 23 Patienten der Indexstudie RM-493-023 und 7 Patienten der Indexstudie RM-493-014.

3 Patienten brachen die Anschlussstudie ab, so dass insgesamt 27 (90%) Patienten in der Studie aktiv blieben (Tabelle 4-51). Ursache für den Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse (n=1) ohne Bezug zur Behandlung mit Setmelanotid, Entzug der Studieneinwilligung (n=1) und Fortführung der Behandlung in einer anderen Studie mit Setmelanotid (n=1).

Die Demographie und Charakterisierung der Studienpopulation in RM-493-022 ist für Patienten der "Responder-Analyse" nachfolgend in Tabelle 4-52 dargestellt. Die

demografischen Angaben zu Patienten in der Studie RM-493-022 beziehen sich einheitlich auf die Baseline der Indexstudie RM-493-023 oder RM-493-014.

Tabelle 4-51: Disposition für Patienten mit BBS in RM-493-022 – weitere Untersuchungen

Disposition	Statistik	Responder ¹ (N=30)
Eingeschlossen in LTE Studie ³	n (%)	30 (100,0)
Laufend in LTE Studie	n (%)	27 (90,0)
Studienabbruch von LTE Studie	n (%)	3 (10,0)
Unerwünschte Ereignisse	n (%)	1 (3,3)
Abbruch durch Patient	n (%)	1 (3,3)
Fortführung in anderer Studie	n (%)	1 (3,3)

Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 1 (35)

¹ “Responder“: Patienten mit Therapieansprechen zur Studienwoche 52 der Indexstudie; ² “Gesamt“: alle Patienten mit BBS und Einschluss in die Anschlussstudie; ³ LTE: Long term extension study

Tabelle 4-52: Demographie und Charakterisierung der Patienten mit BBS in RM-493-022 zur Baseline der jeweiligen Indexstudie – weitere Untersuchungen

Eigenschaft	Statistik	Responder (N=30)
Alter bei Einschluss in Index-Studie (Jahre)	Mean (SD)	19,33 (13,44)
	Median	14,50
	Min, max	6,0, 61,0
Alterskategorie, n (%)	≥ 18 Jahre	11 (36,7)
	< 18 Jahre	19 (63,3)
Sex, n (%)	m / w	12 (40,0) / 18 (60,0)
Körpergröße bei Einschluss in Indexstudie (cm)	Mean (SD)	157,20 (15,83)
	Median	158,35
	Min, max	122,5, 183,0
Körpergewicht bei Einschluss in Indexstudie (kg)	Mean (SD)	100,75 (34,02)
	Median	105,15
	Min, max	46,4, 168,4
BMI zur Baseline (kg/m ²)	Mean (SD)	39,77 (9,10)
	Median	41,98
	Min, max	24,4, 59,0
BMI-z score zur Baseline < 18 Jahre	Patients	19
	n	19
	Mean (SD)	3,57 (0,89)
	Median	3,60
	Min, max	1,8, 5,7

Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 2 (35)

4.3.2.3.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RM-493-023 placebo-kontrollierte Behandlungsphase ¹	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RM-493-023 offene Behandlungsphase ²	nein	nein	ja	ja	ja	ja	hoch
RM-493-022 ³	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc. ¹ Doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer; ² offene einarmige Behandlungsphase mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer. ³ offene einarmige Studie mit Patienten mit BBS aus den Indexstudien RM-493-014 und RM-493-023.							

Entsprechend der Beurteilung der Zulassungsbehörde war die Zulassungsstudie RM-493-023 eine multizentrische, Ph3 randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid versus Placebo bei Patienten mit BBS oder AS. Präspezifizierte Analysezeiträume waren eine initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studienphase von 14 Wochen Dauer, gefolgt von einer einarmigen offenen Studienphase von 52 Wochen Dauer. Hinsichtlich des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist daher zwischen beiden Studienphasen zu unterscheiden (Tabelle 4-53).

Für die doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studienphase von 14 Wochen Dauer wurde ein niedriges Verzerrungspotential bestimmt. Während dieser Studienphase waren sowohl die

Patienten/Angehörige, das Studienzentrum und der Sponsor verblindet. Ebenso war die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat und die Gruppenteilung verdeckt. Es gab keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Gruppenteilung, sonstige Aspekte waren ebenfalls nicht zu berücksichtigen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA, wonach klinische Studien die keine kontrollierten und randomisierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns als potentiell hoch verzerrt einzustufen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer für die offene Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer ein hohes Verzerrungspotential an. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass während dieser Studienphase die Verblindung der Patienten/Angehörige bestehen blieb, so dass keine Rückschlüsse auf die Studienmedikation während der initialen placebo-kontrollierten Behandlungsphase möglich waren. Auch gab es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Gruppenteilung oder sonstige, zu berücksichtigende Aspekte.

Abweichend von der Einordnung der Zulassungsstudie RM-493-023 durch die Zulassungsbehörde als eine randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte klinische Studie, wird die Studie vom pharmazeutischen Unternehmer in Zusammenhang mit der Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3 als “Weitere Untersuchung“ dargestellt. Mit dieser Einordnung folgt der pharmazeutische Unternehmer der Vorgabe des G-BA aus der Dossierberatung, dass für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid eine minimale Studiendauer von 24 Wochen erforderlich ist. Diese Anforderung ist für die offene Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer erfüllt, nicht jedoch für die initiale placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer. Der pharmazeutische Unternehmer ist der Überzeugung, dass auch die placebo-kontrollierte Behandlungsphase zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid beiträgt und berücksichtigt diese Studienphase als ergänzende Evidenz in Modul 4.

Weiterhin berücksichtigt wird die offene, einarmige Anschlussstudie RM-493-022 für die ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene angenommen wird.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte - weitere Untersuchungen

BBS	Studie		
	RM-493-023		RM-493-022
Endpunktkategorie und Endpunkt	Offene Behandlungsphase	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase	Responder-Analyse
Verlängerung des Überlebens, Mortalität			
Todesfälle	x	x	x
Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität			
Körpergewicht	x	x	x
BMI, BMI-z	x	x	x
Hüftumfang	x	x	-
Hunger	x	x	-
Lipid-Profil	x	-	-
Verbesserung der Lebensqualität			
IWQOL-Lite	x	x	-
PedsQL	x	x	-
EQ-5D-5L	x	x	-
Verringerung von Nebenwirkungen			
UEs	x	x	x
SUEs	x	x	x
UEs nach SOC und Schweregrad	x	x	x
UEs mit Therapieabbruch	x	x	x
UE von besonderem Interesse	x	x	x

Die Ergebnisdarstellung erfolgte für die in Tabelle 4-54 benannten Endpunktkategorien und patientenrelevanten Endpunkte für die Zulassungsstudie RM-493-023 und die Anschlussstudie RM-493-022. Für Studie RM-493-023 erfolgte die Ergebnisdarstellung getrennt für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase und die darauffolgende offene Behandlungsphase.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für Patienten mit BBS und für ausgewählte Endpunkte zur Sicherheit von Setmelanotid für Patienten mit BBS oder AS.

4.3.2.3.1 Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	Anzahl der Patienten, die im Verlauf der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und der offenen Behandlungsphase als Todesfälle berichtet wurden. Die Analyse erfolgte für die Sicherheitspopulation (SAS), die Ergebnisse wurden als Sicherheitsendpunkt berichtet.
RM-493-022	Anzahl der Patienten, die im Verlauf der laufenden Anschlussstudie bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung als Todesfälle berichtet wurden. Die Analyse erfolgte für die Sicherheitspopulation (SAS), die Ergebnisse wurden als Sicherheitsendpunkt berichtet.

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

Tabelle 4-56: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Dauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Todesfälle als hoch eingestuft (Tabelle 4-56). Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Todesfälle besteht.

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

In der Zulassungsstudie RM-493-023 mit 52 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit BBS (n=44) oder AS (n=8) wurden während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und der nachfolgenden offenen Behandlungsphase keine Todesfälle berichtet (Tabelle 4-57). Ebenso wurden in der Anschlussstudie RM-493-022 mit 30 Patienten mit BBS bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung keine Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-57: Anzahl Todesfälle in den Studien RM-493-023 und RM-493-022 – weitere Untersuchungen

RM-493-023: SAS-Population RM-493-022: Responder-Analyse	Placebo-kontrollierte Behandlung N (n;%)	Gesamte Studiendauer N (n; %)
RM-493-023 - Patienten mit BBS oder AS	52 (0; 0)	52 (0; 0) ¹
RM-493-022 - Patienten mit BBS	na.	30 (0; 0)
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 52 (26); CTD 2.5, Abschnitt 5.5.1 5 (17); Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 7 (35)		
Der Endpunkt Todesfälle wurde als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) Leading to Death berichtet.		
¹ Berücksichtigt den gesamten Studienzeitraum bis zum Studienende nach 66 Wochen.		

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Körpergewicht– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Der Endpunkt Körpergewicht (kg) wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Die Datenerhebung erfolgte während der Screeningphase V1 (Woche -3), während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase: V2 (1), V3 (3), V4 (7) und V5 (11); während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer: V6 (15), V7 (17), V8 (23), V9 (29), V10 (35), V11 (41), V12 (47) und V13 (53), während der daran anschließenden offenen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer: V14 (60), V15 (EOS) sowie dem Studienvisit bei vorzeitigem Studienende.</p> <p>Die Messung des Körpergewichtes erfolgte jeweils zur gleichen Tageszeit, nach Blasenentleerung, einer vorangegangenen Nüchternphase von 8 Stunden und wurde 3-fach wiederholt. Für die Messung waren die Patienten aufgefordert leichte Kleidung und keine Schuhe zu tragen.</p> <p>Die Ergebnisse wurden als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes zum Studienvisit gegenüber Baseline dargestellt.</p>
RM-493-022	<p>Die Datenerhebung erfolgte analog zur Vorgehensweise in der Indexstudie RM-493-023. Bis zur letzten verfügbaren Analyse zum 08. 03. 2021 erfolgten die Messungen im Abstand von 3 Monaten zu den Studienvisits (Studienwoche): V1 (1), V2 (13), V3 (25), V4 (37), V5 (53), V6 (65), V7 (77), V8 (89), V9 (104), V10 (116) und V11 (128).</p> <p>Die Ergebnisse wurden als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichtes zum jeweiligen Studienvisit gegenüber Baseline der Indexstudie bzw. Baseline der Anschlussstudie dargestellt.</p>

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

Tabelle 4-59: Verzerrungspotential von Endpunkt Körpergewicht – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Dauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz

herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Körpergewicht als hoch eingestuft (Tabelle 4-59). Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Körpergewicht besteht.

Ergänzend weist der pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass Körpergewicht grundsätzlich kein altersgemäßes Effektmaß für pädiatrische Patienten im Wachstums- und Entwicklungsprozess ist. Die vorgelegten Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht unter Berücksichtigung von Patienten < 18 Jahre sind daher verzerrt. Für pädiatrische Patienten sind der BMI und besonders der BMI-z ein geeignetes Effektmaß zur Untersuchung von gewichtsbezogenen anthropometrischen Endpunkten.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Der primäre Studienendpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 war präspezifiziert als Anteil (%) Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Patienten mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population. Die primäre statistische Hypothese berücksichtigte hierbei eine angenommene historische Kontrollrate von 10% in der FAS Population. Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $< 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline wurden als non-Responder berücksichtigt.

Von den 31 in der Analyse berücksichtigten Patienten mit BBS oder AS erreichten 32,3% den primären Studienendpunkt Tabelle 4-60, das Ergebnis war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [16,7; 51,4]; $p=0,0006$. Für die Gesamt-Kohorte unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS oder AS der pivotalen und der supplement Kohorte (N=39) erreichten 30,3% das präspezifizierte Zielkriterium, das Ergebnis was ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [14,8; 45,7]; $p=0.0051$. Die im Studienzeitraum maximale berichtete Gewichtsreduktion zur Studienwoche 52 versus Baseline betrug $\geq 20\%$ $< 25\%$ mit einem Patienten der pivotalen Kohorte (CTD 2.7.3, Table 11).

Vergleichbare Ergebnisse für Patienten mit BBS entsprachen in ihrer Ausrichtung und Größenordnung (Tabelle 4-62) den Ergebnissen für den primären Studienendpunkt. Von den 28 Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population in RM-493-023 erreichten 14 (50,0%) Patienten eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ und 10 (35,7%) Patienten eine Gewichtsreduktion $\geq 10\%$. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant: 95% CI: [30,6; 69,4] und [18,6; 55,9]. Von den 15 Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre der pivotalen Kohorte der

FAS Population in RM-403-023 erreichten 9 (60,0%) Patienten eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ und 7 (46,7%) Patienten eine Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ (Tabelle 4-55). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant: 95% CI: [32,3; 83,7] und [21,3; 73,4].

Tabelle 4-60: Anteil Patienten (%) mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (prim. Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen

BBS oder AS	Kohorte	Population	N	%; [95% CI] ¹	p-Wert
Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ ²	Pivotal	FAS	31	32,3%; [16,7; 51,4]	0,0006
Gewichtsreduktion $\geq 10\%$	Gesamt	FAS	39	30,3% [14,8; 45,7]	0,0051

Quelle: EMA Assessment Report, Tabelle 6 (10); CSR RM-493-023, Tabelle 14.2.1.1.1; Tabelle 14.2.1.1.1.3 (28)
¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule, einseitige p-Wert vergleichbar mit alpha = 0,025. ² 6 Patienten (19,35%) mit fehlendem Messwert zur Studienwoche 52 wegen Studienabbruch wurden als Therapieversager in der Analyse berücksichtigt;

Tabelle 4-61: Anteil Patienten (n, %) mit BBS ≥ 12 , ≥ 18 Jahre mit einer Gewichtsreduktion ≥ 5 , $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS					
Patienten ≥ 12 Jahre	Kohorte	Population	N	N (%); [95% CI] ¹	p-Wert
Gewichtsreduktion $\geq 5\%$	Pivotal	FAS	28	14 (50,0); [30,6; 69,4]	nv
Gewichtsreduktion $\geq 10\%$	Pivotal	FAS	28	10 (35,7); [18,6; 55,9]	0,0002
Patienten ≥ 18 Jahre	Kohorte	Population	N	n (%); [95% CI] ¹	p-Wert
Gewichtsreduktion $\geq 5\%$	Pivotal	FAS	15	9 (60,0); [32,3; 83,7]	nv
Gewichtsreduktion $\geq 10\%$	Pivotal	FAS	15	7 (46,7); [21,3; 73,4]	0,0003

EMA Assessment Report, Tabelle 27 (10); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 9 (27); CSR RM-493-023, Adhoc Tabelle 1.3, Adhoc Tabelle 1.4, Adhoc Tabelle 1.5 (28).
¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule, einseitige p-Wert vergleichbar mit alpha = 0,025

Die Änderung des mittleren Körpergewichtes zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) für Patienten ≥ 12 Jahre war als ein wesentlicher sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 präspezifiziert. Die Analyse erfolgte getrennt für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre (Tabelle 4-62) und Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre (Tabelle 4-63).

Für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population (N=28) resultierte eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren absoluten Körpergewichtes (SD) von -7,42 kg (8,21); [95% CI: -10,6; -4,24]; $p < 0,0001$, was einer statistisch signifikanten prozentualen Reduktion des Körpergewichtes von -6,47% (6,97); [95% CI: -9,17; -3,77]; $p < 0,0001$ entsprach. Die korrespondierenden Ergebnisse zur Reduktion des Körpergewichtes für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der supplement Kohorte (N=7) waren gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und ebenfalls statistisch signifikant. Für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der Gesamt-Kohorte der FAS Population (N=35) resultierte eine Reduktion des mittleren

absoluten Körpergewichtes (SD) von -7,51 kg (8,07), das Ergebnis war statistisch signifikant [95% CI: -10,36; -4,66]; $p < 0,0001$. Hieraus resultierte eine prozentuale Reduktion des mittleren Körpergewichtes (SD) von -6,44% (6,80) die ebenfalls statistisch signifikant war [95% CI]; p-Wert: [-8,83; -4,05]; $p < 0,0001$].

Tabelle 4-62: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS; ≥ 12 Jahre			
Kohorte:	Pivotal	Supplement	Gesamt
Population: FAS	(N=28)	(N=7)	(N=35)
Körpergewicht (kg) zur Baseline (ATB)			
N	28	7	35
Mittelwert (SD); min, max	115,93 (26,7); 68,1, 173,8	127,73 (34,76); 72,5, 168,4	118,29 (28,32); 68,1, 173,8
Median	114,53	131,60	115,60
Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 52			
N	28	7	35
Mittelwert (SD); min, max	108,51 (27,05); 54,3, 174,8	119,85 (33,41); 64,0, 154,6	110,78 (28,29); 54,3, 174,8
Median	106,65	124,41	109,13
Änderung Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N	28	7	35
Mittelwert (SD); min, max	-7,42 (8,21); -27,0; 7,5	-7,88 (7,49); -18,1, 2,7	-7,51 (8,07); -27,2, 8,1
Median	-5,23	-7,86	-6,27
[95% CI]; p-Wert	[-10,60; -4,24]; $p < 0,0001$	[-15,47; -0,29]; $p = 0,0209$	[-10,36; -4,66]; $p < 0,0001$
Prozentuale Änderung Körpergewicht (%) zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N	28	7	35
Mittelwert (SD); min, max	-6,47 (6,97); -20,5, 4,5	-6,32 (6,02); -14,8, 2,1	-6,44 (6,80); -20,9, 5,2
Median	-4,58	-6,43	-5,11
[95% CI]; p-Wert	[-9,17; -3,77]; $p < 0,0001$	[-12,45; -0,19]; $p = 0,0217$	[-8,83; -4,05]; $p < 0,0001$
Quelle: EMA Assessment Report, Tabelle 28 (10); CSR RM-493-023; Tabelle 14.2.2.1.1.2; Tabelle 14.2.2.1.1.2.2; Tabelle 14.2.2.1.1.2.3 (28)			
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule, einseitige p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$			

Für Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population mit 15 Patienten resultierte ausgehend von einem mittleren (SD) Körpergewicht zur Baseline von 128,43 kg (16,59) eine Reduktion des mittleren (SD) Körpergewichtes von -9,42 kg (9,39) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis war statistisch signifikant [95% CI]; p-Wert: [-14,63; -4,22]; $p = 0,0008$]. Die hieraus resultierende prozentuale Reduktion des mittleren Körpergewichtes

(SD) betrug -7,57% (7,14) die ebenfalls statistisch signifikant war [95% CI]; p-Wert: [-11,52; -3,62]; p=0,0005.

Für Patienten mit BBS < 18 Jahre ist keine korrespondierende Analyse der absoluten oder prozentualen Änderung des Körpergewichtes verfügbar, da für pädiatrische Patienten eine Änderung des Körpergewichtes aufgrund des kontinuierlichen Wachstums- und Entwicklungsprozesses kein sinnvolles und aussagefähiges Effektmaß ist.

Tabelle 4-63: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥18 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

BBS; ≥ 18 Jahre Kohorte: pivotal Population: FAS	Statistik	Resultat
Körpergewicht (kg) zur Baseline	n	15
	Mittelwert (SD); min, max	128,43 (16,59); 105,2, 167,3
	Median	129,83
Änderung Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 52	n	15
	Mittelwert (SD); min, max	-9,42 (9,39); -14,63, -4,22
	Median	-8,13
	[95% CI]; p-Wert	[-14,63; -4,22]; p=0,0008
Prozentuale Änderung Körpergewicht zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)	n	15
	Mittelwert (SD); min, max	-7,57 (7,14); -18,6, 4,5
	Median	-6,16
	[95% CI]; p-Wert	[-11,52; -3,62]; p=0,0005
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 8 (27)		
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$		

Die Änderung des Körpergewichtes bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) war als weiterer sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 präspezifiziert. Die Analyse erfolgte getrennt für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre (Tabelle 4-64) und Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre (Tabelle 4-65)

Für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der PCS Population mit Behandlung mit Setmelanotid (N=18) oder Placebo (N=18) resultierte zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) eine Reduktion des mittleren Körpergewichtes (SD) von -4,55 kg (5,09) bei Behandlung mit Setmelanotid und von -0,21 kg (2,63) bei Behandlung mit Placebo. Der resultierende absolute Unterschied des mittleren Körpergewichtes zwischen beiden Behandlungen betrug -4,34 kg und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-7,08; -1,59]; p=0,0014. Der hiermit korrespondierende prozentuale Unterschied zwischen beiden

Behandlungen betrug -3,43 % und war ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-5,67; -1,19]; p=0,0019.

Für Patienten mit BBS \geq 18 Jahre der pivotalen Kohorte der PCS-Population mit Behandlung mit Setmelanotid (N=10) oder Placebo (N=12) resultierte zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) eine Reduktion des mittleren Körpergewichtes (SD) von -5,52 kg (5,85) bei Behandlung mit Setmelanotid und von -0,48 kg (2,89) bei Behandlung mit Placebo (Tabelle 4-59). Der resultierende absolute Unterschied des mittleren Körpergewichtes zwischen beiden Behandlungen betrug -5,04 kg und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-9,04; -1,05]; p=0,0079. Der hiermit korrespondierende prozentuale Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug -3,59 % und war ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-6,26; -0,93]; p=0,0054.

Tabelle 4-64: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

BBS; \geq 12 Jahre Kohorte: pivotal Population: PCS	Setmelanotid (N=18)	Placebo (N=18)
Körpergewicht (kg) zur Baseline (PCPB)		
N	18	18
Mittelwert (SD); min, max	120,59 (29,91); 68,1, 173,8	114,91 (26,77); 70,7, 166,0
Median	120,48	115,10
Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 14		
N	18	18
Mittelwert (SD); min, max	116,03 (28,70); 67,0, 172,0	114,70 (26,89); 68,3, 167,3
Median	118,43	113,87
Änderung Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)		
N	18	18
Mittelwert (SD); min, max	-4,55 (5,09); -19,2, 3,7	-0,21 (2,63); -7,5, 4,3
Median	-3,53	0,00
[95% CI]	[-7,09; -2,02]	[-1,52; 1,09]
Unterschied Setmelanotid versus Placebo		-4,34
[95% CI]; p-Wert		[-7,08; -1,59]; p = 0,0014
Prozentuale Änderung Körpergewicht (%) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)		
N	18	18
Mittelwert (SD); min, max	-3,66 (4,17); -13,2, 5,4	-0,23 (2,14); -4,9, 3,2
Median	-2,94	0,01
[95% CI]	[-5,73; -1,59]	[-1,30; 0,83]
Unterschied Setmelanotid versus Placebo		-3,43
[95% CI]; p-Wert		[-5,67; -1,19]; p=0,0019
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 14.2.3.1.1.4.3 (28)		

95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$

Tabelle 4-65: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

BBS; ≥ 18 Jahre Kohorte: pivotal Population: PCS	Setmelanotid (N=10)	Placebo (N=12)
Körpergewicht (kg) zur Baseline (PCPB)		
N	10	12
Mittelwert (SD); min, max	133,25 (20,55); 100,3, 168,4	126,34 (21,52); 93,3, 166,0
Median	130,05	121,42
Änderung Körpergewicht (kg) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)		
N	10	12
Mittelwert (SD); min, max	-5,52 (5,85); -19,2, -1,2	-0,48 (2,89); -7,5, -4,3
Median	-3,53	0,00
Unterschied Setmelanotid versus Placebo		-5,04
[95% CI]; p-Wert		[-9,04; -1,05]; p=0,0079
Prozentuale Änderung Körpergewicht (%) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)		
N	10	12
Mittelwert (SD); min, max	-3,93 (3,79); -13,2, -0,9	-0,34 (2,11); -4,9, -3,2
Median	-2,94	0,01
Unterschied Setmelanotid versus Placebo		-3,59
[95% CI]; p-Wert		[-6,26; -0,93]; p=0,0054
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 11 (27)		
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$		

RM-493-022 (Anschlussstudie)

In der Responder-Analyse der Anschlussstudie RM-493-022 unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS ≥ 18 (N=11) resultierten die in Tabelle 4-66 dargestellten Änderungen des Körpergewichtes bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung zum Monat 36 seit Baseline der Indexstudie. Die Anschlussstudie RM-493-022 ist eine laufende Studie, bei der nicht für alle Patienten Ergebnisse für alle Datenerhebungen vorlagen. Hierzu korrespondierende Analysen für die Endpunkte BMI-z für pädiatrische Patienten <18 Jahre (N=19) und BMI für alle Patienten ohne Alterseinschränkung (N=30) sind in den Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 dargestellt.

Für Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre der Responder-Analyse (N=11) resultierte ein mittleres (SD) Körpergewicht von 131,60 kg (21,07) zur Baseline der Indexstudie (RM-493-023 oder RM-493-014) mit einer Spanne (min-max) von 99,30 bis 168,40 kg. Zur Datenerhebung zum Monat 12 resultierte für die in der Analyse berücksichtigten Patienten eine Änderung des mittleren

(SD) Körpergewichtes gegenüber der Baseline von -18,94 kg (5,65) mit einer Spanne (min-max) von -27,3 bis -12,7 kg die statistisch signifikant war: [90% CI: -22,03; -15,85].

Nach einer Behandlungsdauer von 24 Monaten nach Baseline der Indexstudie unter Berücksichtigung von 10 Patienten resultierte eine Änderung des mittleren (SD) Körpergewichtes gegenüber der Baseline von -15,05 kg (15,48) mit einer Spanne (min-max) von -51,20 bis 1,70 kg. Zur letzten verfügbaren Datenerhebung nach 36 Monaten mit 3 in der Analyse berücksichtigten Patienten resultierte eine Änderung des mittleren Körpergewichtes (SD) von -32,21 kg (27,56) mit einer Spanne von -63,7 bis -12,5kg. Mit Ausnahme der Datenerhebung zum Monat 36 waren die Ergebnisse für die Datenerhebungen Monat 12, 18 und 24 versus Baseline der Indexstudie statistisch signifikant.

Berücksichtigt man weiterhin das Zielkriterium für den primären Endpunkt der Zulassungsstudie, definiert als Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ zum jeweiligen Studienvisit versus Baseline, erreichten 100% (11 von 11), 63,6% (7 von 11), 60,0% (6 von 10) und 100,0% (3 von 3) der in der Analyse berücksichtigten Patienten den Endpunkt nach einer Behandlungsdauer von 12, 18, 24 und 36 Monaten (35).

Korrespondierende Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichtes für alle Patienten mit BBS der Anschlussstudie (N=42) waren grundsätzlich in ihrer Ausrichtung und in ihrem Ausmaß vergleichbar mit den Ergebnissen der Responder-Analyse (CSR RM-493-022, Tabelle 14.2.1.1A (35)).

Zusammenfassend bestätigten die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichtes bis Monat 36 die langfristige Persistenz des zum Ende der Indexstudie erreichten klinischen Effektes von Setmelanotid. Dies galt sowohl für die Patienten mit BBS der Responder-Analyse (N=30) als auch für die Gesamtheit der eingeschlossen Patienten (N=42).

Tabelle 4-66: Änderung des Körpergewichtes (kg,%) bei Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre zum Studienvisit versus Baseline der Indexstudie in RM-493-022 – weitere Untersuchungen

BBS Responder-Analyse			
Zeitpunkt Datenerhebung	Statistik	Körpergewicht (kg)	
Körpergewicht (kg) zur Baseline der Indexstudie	n	11	n.a.
	Mittelwert (SD); min, max	131,60 (21,07); 99,3, 168,4	n.a.
	Median	127,50	n.a.
	[90% CI]	[120,08; 143,12]	n.a.
Zeitpunkt Datenerhebung	Statistik	Änderung Körpergewicht (kg)	Änderung Körpergewicht (%)
Studienmonat 12	N	11	11
	Mittelwert (SD); min, max	-18,94 (5,65); -27,3, -12,7	-14,34 (3,14); -18,6, -10,0
	Median	-16,70	-14,45

	[90% CI]	[-22,03; -15,85]	[-16,05; -12,62]
Studienmonat 18	n	11	11
	Mittelwert (SD); min, max	-16,70 (14,06); -44,9, 2,0	-12,42 (9,83); -30,5, 1,6
	Median	-14,20	-12,03
	[90% CI]; p-Wert	[-24,39; -9,01]	[-17,79; -7,05]
Studienmonat 24	n	10	10
	Mittelwert (SD); min, max	-15,05 (15,48); -51,2, 1,7	-11,73 (11,11); -34,8, 1,5
	Median	-13,77	-11,63
	[90% CI]; p-Wert	[-24,03; -6,07]	[-18,17; -5,29]
Studienmonat 36	n	3	3
	Mittelwert (SD); min, max	-32,21 (27,56); -63,7, -12,5	-24,76 (16,28); -43,2, -12,6
	Median	-20,43	-18,44
	[90% CI]; p-Wert	[-78,67; 14,25]	[-52,20; 2,68]
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 4 (35).			

In ihrer Gesamtheit zeigten die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichtes während der offenen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer der Studie RM-493-023 gleichgerichtete, in ihrem Ausmaß vergleichbare und statistisch signifikante Effekte. Diese Schlussfolgerung galt uneingeschränkt für Patienten ≥ 18 Jahre und mit Einschränkung für Subgruppen mit Patienten < 18 Jahre. Weiterhin bestätigen die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichtes bei Behandlung von Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer eine statistische signifikante Überlegenheit von Setmelanotid versus Placebo, die bereits nach einer kurzen Behandlungsdauer auftrat. Ergänzend bestätigten die Ergebnisse der Anschlussstudie RM-493-022, dass bei Patienten mit Ansprechen auf Setmelanotid (Responder-Analyse) der klinische Effekt langfristig, über den derzeit verfügbaren Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren erhalten blieb. Die vorgelegten Ergebnisse korrespondierten mit den Ergebnissen für die ebenfalls berücksichtigten patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte BMI und BMI-z sowie Hüftumfang und Hunger.

4.3.2.3.3 Endpunkt Body-Mass-Index (BMI; BMI-z) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Der Endpunkt Body-Mass Index (BMI) wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Die für die Berechnung des Endpunktes erforderliche Datenerhebung des Körpergewichtes und der Körpergröße erfolgte einheitlich während der Screeningphase V1 (Woche -3), während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase: V2 (1), V3 (3), V4 (7) und V5 (11); während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer: V6 (15), V7 (17), V8 (23), V9 (29), V10 (35), V11 (41), V12 (47) und V13 (53), während der daran anschließenden offenen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer: V14 (60), V15 (EOS) sowie dem Studienvisit bei vorzeitigem Studienende.</p> <p>Die Messung des Körpergewichtes erfolgte jeweils zur gleichen Tageszeit, nach Blasenentleerung, einer vorangegangenen Nüchternphase von 8 Stunden und wurde 3-fach wiederholt. Für die Messung waren die Patienten aufgefordert leichte Kleidung und keine Schuhe zu tragen.</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgte jeweils mit Hilfe eines montierten Stadiometers, welches innerhalb 4 Stunden vor jeder Messung kalibriert worden war. Die Messung wurde 3-fach durchgeführt und erfolgte ohne Socken, Schuhe oder Hut.</p> <p>Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zum relevanten Studienvisits bestimmten Körpergewichtes (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m^2). Die Bestimmung des Endpunktes BMI war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zur Studienwoche 52 bzw. Studienwoche 14 versus Baseline. Der Endpunkt war präspezifiziert als ein sekundärer Endpunkt.</p> <p>Zusätzlich zum BMI wurde für pädiatrische Patienten < 18 Jahre der Body-Mass Index z-score (BMI z-score) bestimmt und dargestellt.</p>
RM-493-022	<p>Die Datenerhebung zum Körpergewicht und der Körpergröße zur Berechnung des Endpunktes Body-Mass-Index (BMI, BMI-z) erfolgte in der Anschlussstudie analog zur Vorgehensweise in der Zulassungsstudie RM-493-023 und für den vorliegenden Datenstatus zum Juni 2022 zu folgenden Studienvisits (Studienwoche): V1 (1), V2 (13), V3 (25), V4 (37), V5 (53), V6 (65), V7 (77), V8 (89), V9 (104), V10 (116), V11 (128).</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des BMI und BMI-z zum jeweiligen Studienvisit gegenüber der Baseline der Indexstudie und der Baseline der Anschlussstudie dargestellt.</p>

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

Tabelle 4-68: Verzerrungspotential von Endpunkt BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt BMI, BMIz als hoch eingestuft (Tabelle 4-68). Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt BMI, BMI-z besteht.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Die Änderung des mittleren BMI und des BMI-z zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) war als ein explorativer Endpunkt für die Studie RM-493-023 präspezifiziert. In der Analyse des BMI berücksichtigt wurden alle Patienten mit BBS der pivotalen Kohorte der FAS (N=31) sowie die Subgruppen mit Patienten < 18 Jahre (N=16) und Patienten ≥ 18 Jahre (N=15). In der Analyse des BMI-z berücksichtigt wurden Patienten mit BBS < 18 Jahre (N=16). Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70 dargestellt.

Für Patienten mit BBS der pivotalen Kohorte der FAS mit 31 Patienten resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI von 41,75 kg/m² (9,01) zur Baseline (ATB) um -3,76 kg/m² (2,70) zur Studienwoche 52 (Tabelle 4-70). Das Ergebnis war statistisch signifikant [95% CI: -4,85; -2,66] und entsprach einer statistisch signifikanten prozentualen Reduktion des mittleren BMI (SD) von -9,31% (6,46); [95% CI: -11,92; -6,70].

Für Patienten ≥ 18 Jahre (N=15) resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI von 46,35 kg/m² (5,86) zur Baseline (ATB) um -4,22 kg/m² (3,34) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis was statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-6,34; -2,10]; p=0,0005.

Für Patienten <18 Jahre (N=16) resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI von 37,44 kg/m² (9,44) zur Baseline (ATB) um -3,36 kg/m² (2,07) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis was statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-4,55; -2,16]; p<0,0001. Die korrespondierende prozentuale Änderung des mittleren (SD) BMI betrug -9,50 (6,44) und war ebenfalls statistisch signifikant.

Tabelle 4-69: Änderung des BMI (kg/m²,%) bei Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Kohorte: pivotal Population: FAS	Patienten mit BBS		
	Alle Patienten	Patienten ≥ 18 Jahre	Patienten < 18 Jahre
BMI (kg/m²) zur Baseline (ATB)			
N	31	15	16
Mittelwert (SD); min, max	41,75 (9,01); 24,4, 61,3	46,35 (5,86); 39,2, 57,8	37,44 (9,44); 24,4, 61,3
Median	41,51	46,22	36,62
Änderung BMI (kg/m²) zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N	26	12	14
Mittelwert (SD); min, max	-3,76 (2,70); -8,4, 3,0	-4,22 (3,34); -8,4, 3,0	-3,36 (2,07); -6,9, 0,0
Median	-4,00	-4,62	-3,56
[95% CI]; p-Wert ¹	[-4,85; -2,66]	[-6,34; -2,10]; p=0,0005	[-4,55; -2,16]; p<0,0001
Prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N	26	12	14
Mittelwert (SD); min, max	-9,31 (6,46); -25,4, 5,3	-9,09 (6,76); -17,6, 5,3	-9,50 (6,44); -25,4, 0,1
Median	-9,99	-9,90	-9,99
[95% CI]; p-Wert ¹	[-11,92; -6,70]	[-13,39; -4,80]; p=0,0003	[-13,22; -5,78]; p<0,0001
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 6, Tabelle 10, Tabelle 13 (27) 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$			

Für Patienten mit BBS < 18 Jahre (N=16) resultierte ein mittlerer BMI-z (SD) zur Baseline (ATB) von 3,74 (1,34). Der Median zur Baseline betrug 3,54 und die Spanne (min-max) reichte von 1,8 bis 7,1 (Tabelle 4-70). Die mittlere Änderung (SD) des BMI-z zur Studienwoche 52 betrug -0,75 (0,46). Der Median betrug -0,77 und die Spanne (min-max) reichte von -1,9 bis -0,2, das Ergebnis was statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-1,02; -0,49]; p<0,0001.

Von den 14 Patienten mit BBS < 18 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS Population mit verfügbaren Angaben zur Studienwoche 52 in RM-493-023 erreichten 12 (85,7%) eine Reduktion des BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) (Tabelle 4-71). Das Ergebnis war statistisch signifikant [95% CI: 57,2; 98,2]. Hiermit vergleichbar erreichten 10 (71,4%) der Patienten eine Reduktion des BMI-z $\geq 0,3$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB), das Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant [95% CI: 41,9; 91,6].

Tabelle 4-70: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS <18 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS; < 18 Jahre Kohorte: pivotal Population: FAS	Statistik	Resultat
BMI-z zur Baseline	n	16
	Mittelwert (SD); min, max	3,74 (1,34); 1,8, 7,1
	Median	3,54
Änderung BMI-z zur Studienwoche 52	n	14
	Mittelwert (SD); min, max	-0,75 (0,46); -1,9, -0,2
	Median	-0,77
	[95% CI]; p-Wert	[-1,02; -0,49]; p<0,0001
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 14 (27)		

Tabelle 4-71: Anteil Patienten mit BBS <18 Jahre mit einer Reduktion des BMI-z um $\geq 0,2$, $\geq 0,3$ zur Studienwoche 52 vs Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS; < 18 Jahre Kohorte: pivotal Population: FAS	N	Statistik	Resultat
Patienten mit Änderung BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus ATB	14	n (%)	12 (85,7)
		[95% CI]	[57,2; 98,2]
Patienten mit Änderung BMI-z $\geq 0,3$ zur Studienwoche 52 versus ATB	14	n (%)	10 (71,4)
		[95% CI]	[41,9; 91,6]
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 15 (27)			

Die relative Änderung des BMI bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 versus Baseline (ATB) war als weiterer explorativer Endpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 präspezifiziert. Die vorgelegten Analysen erfolgten für die PCS-Population und berücksichtigte alle Patienten im Anwendungsgebiet sowie Subgruppen mit Patienten ≥ 18 Jahre und < 18 Jahre (Tabelle 4-72).

Für Patienten mit BBS der PCS-Population mit Behandlung mit Setmelanotid (N=22) resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI von $41,35 \text{ kg/m}^2$ (10,02) zur Baseline (PCPB) um $-1,85 \text{ kg/m}^2$ (1,56) zur Studienwoche 14 und bei Behandlung mit Placebo (N=22) von $41,63 \text{ kg/m}^2$ (10,06) um $-0,08 \text{ kg/m}^2$ (1,00). Der resultierende absolute Unterschied des mittleren BMI zwischen beiden Behandlungen betrug $-1,77 \text{ kg/m}^2$ und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-2,57; -0,97]; p<0,0001. Der hiermit korrespondierende prozentuale Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug -4,51 % und war ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-6,52; -2,50]; p=0,0001.

Für Patienten ≥ 18 Jahre mit Behandlung mit Setmelanotid (N=10) resultierte eine vergleichbare Reduktion des mittleren (SD) BMI von 47,30 kg/m² (6,13) zur Baseline (PCPB) um -1,82 kg/m² (2,01) zur Studienwoche 14 und bei Behandlung mit Placebo (N=12) von 46,83 kg/m² (9,26) um -0,29 kg/m² (1,04). Der resultierende absolute Unterschied des mittleren BMI zwischen beiden Behandlungen betrug -1,53 kg/m² und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-2,92; -0,15]; p<0,0160. Der hiermit korrespondierende prozentuale Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug -3,19 % und war ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-5,93; -0,46]; p=0,0122.

Für Patienten < 18 Jahre mit Behandlung mit Setmelanotid (N=12) resultierte eine vergleichbare Reduktion des mittleren (SD) BMI von 36,40 kg/m² (10,09) zur Baseline (PCPB) um -1,88 kg/m² (1,16) zur Studienwoche 14 und bei Behandlung mit Placebo (N=10) ein Anstieg des BMI von 35,39 kg/m² (7,23) um 0,17 kg/m² (0,94). Der resultierende absolute Unterschied des mittleren BMI zwischen beiden Behandlungen betrug -2,05 kg/m² und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-3,00; -1,10]; p=0,0001. Der hiermit korrespondierende prozentuale Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug -5,74 % und war ebenfalls statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-8,90; -2,57]; p=0,0006.

Die vorgenannten Ergebnisse zum BMI während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase korrespondierten mit einer ebenfalls statistisch signifikanten, in ihren Ausmaß jedoch geringeren Reduktion des BMI-z bei Patienten < 18 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen (Tabelle 4-73). Bei Behandlung mit Setmelanotid (N=12) resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI-z von 4,01 (1,417) zur Baseline (PCPB) um -0,39 (0,238) zur Studienwoche 14 und bei Behandlung mit Placebo (N=10) von 4,24 (2,02) um -0,07 (0,143). Der resultierende absolute Unterschied des mittleren BMI-z zwischen beiden Behandlungen betrug -0,32 kg/m² und war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-0,50; -0,14]; p=0,0006.

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

Tabelle 4-72: Änderung des BMI (kg/m², %) bei Patienten mit BBS während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

BBS Alle Patienten Population: PCS	Alle Patienten		≥ 18 Jahre		< 18 Jahre	
	Setmelanotid (N=22)	Placebo (N=22)	Setmelanotid (N=10)	Placebo (N=12)	Setmelanotid (N=12)	Placebo (N=10)
BMI (kg/m²) zur Baseline (PCPB)						
n	22	22	10	12	12	10
Mittelwert (SD); min, max	41,35 (10,02); 24,4, 61,3	41,63 (10,06); 24,6, 66,1	47,30 (6,13); 39,2, 59,0	46,83 (9,26); 34,3, 66,1	36,40 (10,09); 24,4, 61,3	35,39 (7,23); 24,6, 48,0
Median	41,30	41,30	46,85	44,46	34,43	34,28
Änderung BMI (kg/m²) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)						
n	22	22	10	12	12	10
Mittelwert (SD); min, max	-1,85 (1,56); -6,3, 0,7	-0,08 (1,00); -2,8, 1,4	-1,82 (2,01); -6,3, -0,1	-0,29 (1,04); -2,8, 1,4	-1,88 (1,16); -3,6, 0,7	0,17 (0,94); -1,4, 1,4
Median	-1,52	-0,02	-1,28	-0,23	-2,18	0,32
Unterschied Setmelanotid versus Placebo	-1,77		-1,53		-2,05	
[95% CI]; p-Wert	[-2,57; -0,97]; p<0,0001		[-2,92; -0,15]; p=0,0160		[-3,00; -1,10]; p=0,0001	
Prozentuale Änderung des BMI (kg/m²) zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)						
n	22	22	10	12	12	10
Mittelwert (SD); min, max	-4,64 (4,07); -13,2, 2,8	-0,13 (2,30); -4,9, 3,2	-3,68 (3,95); -13,2, -0,2	-0,49 (2,07); -4,9, 3,2	-5,44 (4,16); -12,6, 2,8	0,29 (2,60); -4,5, 3,2
Median	-3,13	-0,04	-3,68	-0,45	-5,18	1,19
Unterschied Setmelanotid versus Placebo	-4,51		-3,19		-5,74	
[95% CI]; p-Wert	[-6,52; -2,50]; p<0,0001		[-5,93; -0,46]; p=0,0122		[-8,90; -2,57]; p=0,0006	
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 7, Tabelle 12, Tabelle 17 (27)						

Tabelle 4-73: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS < 18 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

Alle Patienten Population: PCS	Setmelanotid (N=12)	Placebo (N=10)
BMI-z zur Baseline (PCPB)		
N	12	10
Mittelwert (SD); min, max	4,01 (1,417); 1,8, 7,1	4,24 (2,02); 2,4, 9,0
Median	3,97	3,50
Änderung BMI-z zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)		
N	12	10
Mittelwert (SD); min, max	-0,39 (0,238); -0,8, 0,1	-0,07 (0,143); -0,3, 0,1
Median	-0,36	-0,06
Unterschied Setmelanotid versus Placebo	-0,32	
[95% CI]; p-Wert	[-0,50; -0,14]; p=0,0006	
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 18 (27)		

Für die Zulassung wurden Patienten im Alter ≥ 12 Jahre berücksichtigt. Nicht berücksichtigt wurden Patienten im Alter ≥ 6 Jahre bis ≤ 12 Jahre mit BBS (n=8) oder AS (n=3), die ebenfalls in die Studie RM-493-023 eingeschlossen waren. Nachfolgend werden in Tabelle 4-74 patientenindividuell für die 8 Patienten mit BBS ≤ 12 Jahre in RM-493-023 die wesentlichen klinischen Effekte von Setmelanotid zum letzten Studienvisit versus Baseline (ATB) für die Körpergröße (cm) und die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht (kg), BMI (kg/m²) und BMI-z dargestellt.

Für die dargestellten Patienten mit BBS < 12 Jahre zur Baseline resultierte zum jeweiligen letzten Studienvisit (Spanne Woche 22-66) versus Baseline (ATB) für 6 Patienten eine Reduktion des Körpergewichtes von -1,18 kg (Minimum) bis -12,34 kg (Maximum) und für 2 Patienten ein Anstieg des Körpergewichtes von +2,92 kg und +3,85 kg. Im Gegensatz hierzu resultierte für alle Patienten eine Reduktion des BMI-z von -0,30 (Minimum) bis -1,2 (Maximum) und für 7 Patienten eine Reduktion des BMI. Mit Ausnahme von Patient 023-005-001 resultierte für alle Patienten < 12 Jahre eine gleichgerichtete Änderung (Reduktion) von BMI und BMI-z. Die Veränderung der patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte BMI und BMI-z bei Patienten < 12 Jahre ist in ihrer Ausrichtung grundsätzlich vergleichbar mit den Ergebnissen für Patienten ≥ 12 Jahren und unterstreicht die Wirksamkeit von Setmelanotid über alle Altersgruppen der Zulassungsstudie RM-493-023 hinweg. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse eine begrenzte Validität des Körpergewichtes als Endpunkt bei pädiatrischen Patienten im Wachstumsprozess.

Tabelle 4-74: Änderung von Körpergröße, Körpergewicht und BMI/BMI-z bei Behandlung mit Setmelanotid für Patienten mit BBS < 12 Jahre zur Baseline (PCPB) zum letzten Studienvisit vs. BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Patienten ID	Assignment Alter PCPB	Studien- dauer	Messwert zur Baseline (ATB) / Letzter Studienvisit (Unterschied)				
			Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	BMI-z	BMI 95% (kg/m ²)
023-001-007	Setmelanotid 7 Jahre	66 Wochen	131,1 / 139,0	49,3 / 51,2 (3,85)	28,7 / 26,5 (-2,2)	3,83 / 2,88 (-0,95)	137,7 / 119,0 (-18,7)
023-005-001	Setmelanotid 10 Jahre	66 Wochen	153,5 / 155,0	95,8 / 98,6 (2,92)	40,7 / 41,1 (0,4)	4,37 / 4,07 (-0,30)	163,7 / 156,9 (-6,8)
023-001-002	Placebo 10 Jahre	66 Wochen	159,1 / 162,5	109,1 / 102,9 (-5,58)	43,1 / 39,0 (-4,1)	5,51 / 4,31 (-1,2)	183,8 / 159,5 (-24,3)
023-001-013	Setmelanotid 6 Jahre	40 Wochen	129,9 / 132,4	46,4 / 45,6 (-1,72)	27,5 / 26,0 (-1,5)	4,1 / 3,33 (-0,77)	138,9 / 126,5 (-12,4)
023-001-016	Setmelanotid 7 Jahre	22 Wochen	141,2 / 142,6	67,8 / 67,0 (-1,18)	34,0 / 33,0 (-1,0)	5,88 / 5,2 (-0,68)	164,3 / 156,1 (-8,2)
023-001-012	Placebo 6 Jahre	41 Wochen	124,6 / 128,2	49,0 / 47,8 (-2,45)	31,6 / 29,1 (-2,5)	5,03 / 4,07 (-0,96)	157,4 / 141,5 (-15,9)
023-001-014	Placebo 8 Jahre	28 Wochen	147,4 / 147,5	54,3 / 47,6 (- 12,34)	25,0 / 21,8 (-3,2)	2,89 / 2,1 (-0,79)	114,4 / 98,4 (-16,0)
023-001-015	Placebo 6 Jahre	28 Wochen	132,1 / 134,0	76,2 / 74,4 (-2,36)	43,6 / 41,4 (-2,2)	9,07 / 7,97 (-1,1)	224,0 / 209,3 (-14,7)

Quelle: CTD 2.7.3; Tabelle 23 (20); EMA Assessment Report, Tabelle 25 (10).

RM-493-022 (Anschlussstudie)

In der Responder-Analyse der Anschlussstudie RM-493-022 unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS (N=30) und < 18 Jahre (N=19) resultierten die in den Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 dargestellten Änderungen des BMI und des BMI-z. Die Darstellung der Ergebnisse berücksichtigte die Änderung bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung zum Monat 36 versus Baseline der Indexstudie. Hierzu korrespondierende Analysen für den Endpunkt Körpergewicht für Patienten ≥ 18 Jahre (N=11) sind in Tabelle 4-66 verfügbar.

Für die 30 Patienten der Responder-Analyse resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI um $-5,53 \text{ kg/m}^2$ (2,26) und um $-4,35 \text{ kg/m}^2$ (5,26) zum Studienmonat 12 (n=30) bzw. Studienmonat 24 (n=24), ausgehend von einem BMI zur Baseline der Indexstudie von $39,65 \text{ kg/m}^2$ (8,97). Zum Studienmonat 36 mit 12 in der Analyse berücksichtigte Patienten resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI von $-5,45 \text{ kg/m}^2$ (6,84). Die Ergebnisse zur absoluten (kg/m^2) und relativen (%) Reduktion des BMI zu den Studienmonaten 12, 18, 24 und 36 Monaten waren für alle durchgeführten Analysen statistisch signifikant

In einer ergänzenden Darstellung des Anteils Patienten mit einer Reduktion des BMI $\geq 10\%$ gegenüber der Baseline der Indexstudie erreichten zur Datenerhebung nach 12 Monaten 23 von 30 Patienten (76,7%) der Responder Population das Zielkriterium. Zum Zeitpunkt der Datenerhebungen nach 18, 24 und 36 Monaten nach Baseline der Indexstudie erreichten 62,1%

(18 von 29), 54,2% (13 von 24) und 50% (6 von 12) das Zielkriterium einer Reduktion des BMI von $\geq 10\%$.

Tabelle 4-75: Änderung des BMI (kg/m^2) bei Patienten mit BBS ≥ 6 Jahre zum Studienvisit versus Baseline der Indexstudie in RM-493-022 – weitere Untersuchungen

BBS			
Responder-Analyse			
Zeitpunkt	Statistik	BMI (kg/m^2)	
Datenerhebung			
BMI (kg/m^2) zur Baseline der Indexstudie	n	30	n.a.
	Mittelwert (SD); min, max	39,65 (8,97); 24,4, 59,0	n.a.
	Median	42,37	n.a.
	[90% CI]	[36,87; 42,44]	n.a.
Zeitpunkt Datenerhebung	Statistik	Änderung BMI (kg/m^2)	Änderung BMI (%)
BMI (kg/m^2) zum Studienmonat 12	N	30	30
	Mittelwert (SD); min, max	-5,53 (2,26); -10,2, -1,3	-13,78 (4,58); -25,4, -4,8
	Median	-4,94	-13,61
	[90% CI]	[-6,23; -4,82]	[-15,20; -12,36]
BMI (kg/m^2) zum Studienmonat 18	n	29	29
	Mittelwert (SD); min, max	-4,76 (4,11); -13,5, 3,3	-11,97 (9,33); -30,7, 7,0
	Median	-4,31	-10,56
	[90% CI]	[-6,06; -3,46]	[-14,91; -9,02]
BMI (kg/m^2) zum Studienmonat 24	n	24	24
	Mittelwert (SD); min, max	-4,35 (5,26); -15,4, 6,6	-10,74 (12,24); -35,0, 13,8
	Median	-4,64	-11,10
	[90% CI]	[-6,19; -2,51]	[-15,02; -6,45]
BMI (kg/m^2) zum Studienmonat 36	n	12	12
	Mittelwert (SD); min, max	-5,45 (6,84); -19,1, 3,2	-12,23 (16,14); -43,4, 11,3
	Median	-3,91	-10,62
	[90% CI]	[-9,00; -1,91]	[-20,59; -3,86]
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 3 (35)			

Für die 19 Patienten mit BBS < 18 Jahre der Responder-Analyse resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI-z um -0,82 (0,35) und um -0,85 (0,45) zum Studienmonat 12 (n=19) bzw. Studienmonat 24 (n=13), ausgehend von einem BMI-z zur Baseline der Indexstudie von 3,57 (0,89). Zum Studienmonat 36 mit 7 in der Analyse berücksichtigte Patienten resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) BMI-z von -0,60 (0,54). Die Ergebnisse zur absoluten Reduktion des BMI-z zu den Studienmonaten 12, 18, 24 und 36 Monaten waren für alle durchgeführten Analysen statistisch signifikant.

In einer ergänzenden Darstellung des Anteils Patienten mit einer Reduktion des BMI-z $\geq 0,3$ gegenüber der Baseline der Indexstudie erreichten zur Datenerhebung nach 12 Monaten 19 von 19 (100,0%) Patienten das definierte Zielkriterium. Zum Zeitpunkt der Datenerhebungen nach 18, 24 und 36 Monaten erreichten 100,0% (17 von 17), 92,3% (12 von 13) und 71,4% (5 von 7) das Zielkriterium einer Reduktion des BMI-z von $\geq 0,3$.

Tabelle 4-76: Änderung des BMI-z bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 – weitere Untersuchungen

Änderung BMI-z bei Patienten mit BBS < 18 Jahre zum jeweiligen Studienvisit versus Baseline der Indexstudie (RM-493-023 und RM-493-014)		
Responder-Analyse	Statistik	Baseline
BMI (kg/m ²) zur Baseline der Indexstudie	n	19
	Mittelwert (SD); min, max	3,57 (0,89); 1,80, 5,70
	Median	3,60
	[90% CI]	[3,21; 3,92]
Zeitpunkt Datenerhebung	Statistik	Änderung BMI (%)
BMI (kg/m ²) zum Studienmonat 12	N	19
	Mittelwert (SD); min, max	-0,82 (0,35); -1,90, -0,40
	Median	-0,75
	[90% CI]	[-0,96; -0,68]
BMI (kg/m ²) zum Studienmonat 18	n	17
	Mittelwert (SD); min, max	-0,92 (0,41); -2,20, -0,40
	Median	-0,82
	[90% CI]	[-1,09; -0,74]
BMI (kg/m ²) zum Studienmonat 24	n	13
	Mittelwert (SD); min, max	-0,85 (0,45); -1,60, 0,10
	Median	-0,85
	[90% CI]	[-1,07; -0,63]
BMI (kg/m ²) zum Studienmonat 36	n	7
	Mittelwert (SD); min, max	-0,60 (0,54); -1,60, -0,1
	Median	-0,38
	[90% CI]	[-0,99; -0,20]
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 5 (35)		

Korrespondierende Ergebnisse zur Änderung von BMI und BMI-z unter Berücksichtigung von allen Patienten mit BBS der Anschlussstudie (N=42) waren in ihrer Ausrichtung und Ausmaß vergleichbar mit den Ergebnissen der Responder-Analyse (39).

Von den 30 Patienten mit BBS der Responder-Analyse erhielten 9 Patienten (6 Patienten < 18 Jahre, 3 Patienten \geq 18 Jahre zur Baseline der Indexstudie) eine Behandlung mit Setmelanotid für mehr als 36 Monate (> 1.095 Tage). Im Einzelnen erhielten die 6 Patienten < 18 Jahre eine Behandlung (min-max) mit Setmelanotid von 1.148 bis 1.749 Tage, entsprechend 3,1 bis 4,8 Jahre und die 3 Patienten \geq 18 Jahre eine Behandlung (min-max) von 1.191 bis 1.807 Tage, entsprechend 3,3 bis 5,0 Jahre. Die für diese Patienten mit einer Behandlungsdauer > 3 Jahre verfügbaren Daten zur Änderung des Körpergewichtes, des BMI und BMI-z zur letzten verfügbaren Datenerhebung versus Baseline (ATB) sind patientenindividuell in Tabelle 4-77 dargestellt.

Für die Patienten ≥ 18 Jahre (n=3) resultierte zum letzten verfügbaren Studienvisit eine prozentuale Änderung des Körpergewichtes (kg) zur Studienwoche 52 versus Baseline von -18,3% (min) bis -11,5% (max), die bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung mit einer Spanne von -7,8% (min) bis -39,0 (max) erhalten blieb jedoch im Ausmaß geringer oder deutlich höher war. Die hiermit korrespondierende Änderung (%) des BMI war gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar.

Für die Patienten < 18 Jahre (n=6) resultierte zur letzten verfügbaren Datenerhebung eine prozentuale Reduktion des Körpergewichtes (kg) zur Studienwoche 52 versus Baseline von -20,5% bis +0,2%, die sich bis zur letzten verfügbaren Datenerhebung mit einem Minimum von -20,60% und einem Maximum von +57,8% deutlich veränderte. Hiervon abweichend betrug zur Studienwoche 52 versus Baseline die prozentuale Reduktion des BMI-z von -1,87 bis -0,38, die bis zum letzten verfügbaren Studienvisit mit einer Spanne von -1,18 bis +0,38 weitgehend erhalten blieb.

Die vorgestellten Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichtes, des BMI und BMI-z bei Patienten mit einer Behandlung mit Setmelanotid bestätigten die Ergebnisse zum klinischen Nutzen von Setmelanotid der langfristig bis zu einer Dauer von ca. 5 Jahren erhalten blieb. Weiterhin unterstützten die verfügbaren Ergebnisse die Einschätzung, dass das Körpergewicht kein valider anthropometrischer Endpunkt bei pädiatrischen Patienten im Wachstumsprozess ist und BMI und BMI-z bevorzugte Endpunkte sind.

Eine mögliche Ursache ist das altersbedingte Wachstum und die natürliche Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen das zu einem natürlichen Anstieg des Körpergewichtes führt, welches den klinischen Effekt von Setmelanotid überlagert. Ausgewählte Beispiele hierfür sind die Patienten 023-001-001 (männlich) und 023-001-007 (weiblich) die im Alter von 12 bzw. 7 Jahren in die Indexstudie eingeschlossen wurden. Für beide ausgewählte Patienten resultierte eine Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline von +0,2% und -0,8% und zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Datenerhebung von +35,7% und +57,8% Tabelle 4-77. Eine korrespondierende Darstellung des BMI-z für beide Patienten resultierte in einer Änderung von -0,73 und -0,75 zur Studienwoche 52 und von -0,10 und -0,44 zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Datenerhebung. Für alle 6 in der Analyse berücksichtigten Patienten < 18 Jahre resultierte eine Änderung des BMI-z zur Studienwoche 52 von -0,38 (min) bis -1,87 (max) bzw. +0,38 (min) bis -1,18 (max) zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Datenerhebung.

Tabelle 4-77: Prozentuale Änderung des Körpergewichtes bzw. des BMI/ BMI-z bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 mit einer Behandlungsdauer > 36 Monate – weitere Untersuchungen

Patienten mit BBS mit Änderung Körpergewicht \geq 10% zur Studienwoche 52 vs. Baseline der Indexstudie und Behandlungsdauer mit Setmelanotid > 36 Monate							
		Gewicht; Änderung (%) vs. Baseline			BMI/BMI-z; Änderung (%) vs. Baseline		
Pat-ID	Behandlung	Baseline	Monat 12	Letzte Messung	Baseline	Monat 12	Letzte Messung
Patienten < 18 Jahre							
014-011-108	1.749 Tage	121,5 kg	-19,9%	-20,60%	3,7	-0,85	-1,18
014-011-112	1.585 Tage	88,5 kg	-17,2%	11,8%	3,2	-0,93	0,38
023-001-001	1.272 Tage	82,9 kg	0,2%	35,7%	2,7	-0,73	-0,10
023-001-002	1.148 Tage	109,1 kg	-5,7%	15,6%	4,0	-0,38	-0,38
023-001-003	1.184 Tage	68,3 kg	-20,5%	8,7%	2,3	-1,87	-1,05
023-001-007	1.169 Tage	49,3 kg	-0,8%	57,8%	3,8	-0,75	-0,44
Patienten \geq 18 Jahre							
014-011-102	1.786 Tage	147,3 kg	-18,3%	-39,0%	44,0 kg/m ²	-18,30%	-39,20%
014-011-109	1.807 Tage	99,3 kg	-14,1%	-7,8%	44,1 kg/m ²	-14,10%	-7,10%
023-001-005	1.191 Tage	110,8 kg	-11,5%	-18,4%	43,0 kg/m ²	-11,1%	-18,1%
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 6 (35)							

Von den 30 in der Responder-Analyse berücksichtigten Patienten wurde für 4 Patienten ein Anstieg des BMI gegenüber der Baseline berichtet, davon 2 Patienten < 18 Jahre zur Baseline Tabelle 4-78. Für beide pädiatrische Patienten resultierte ein Anstieg des BMI nach 36 Monaten Behandlung von +7,6% und +11,3% gegenüber der Baseline der Indexstudie, der jedoch einer Reduktion des BMI-z um -0,18 und -0,50 entsprach (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-78: Vergleichende prozentuale Änderung des BMI/ BMI-z bei Patienten mit BBS < 18 Jahre mit Anstieg des BMI in der Anschlussstudie RM-493-022 – weitere Untersuchungen

		BMI; Änderung (%) vs. Baseline			BMI-z; Änderung (%) vs. Baseline		
Pat-ID	Alter	Monat 12	Monat 24	Monat 36	Monat 12	Monat 24	Monat 36
Patienten < 18 Jahre							
023-001-001	12 Jahre	-11,3	+1,3	+7,6	-0,73	-0,31	-0,18
023-001-007	7 Jahre	-9,4	+0,9	+11,3	-0,75	-0,59	-0,50
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS), Tabelle 9 (35)							

In seiner Gesamtschau ergibt sich für alle Patienten mit BBS oder AS ein konsistentes Bild des klinischen Nutzens von Setmelanotid für unterschiedliche Altersgruppen und über alle betrachteten anthropometrischen Endpunkte hinweg (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-79: Änderung von Körpergewicht und BMI bei Behandlung mit Setmelanotid für unterschiedliche Altersgruppen für Patienten mit BBS oder AS bzw. BBS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Anteil Patienten (%) \geq 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
	BBS/AS Patienten \geq 12 Jahre	BBS Patienten < 18 Jahre	BBS Patienten \geq 18 Jahre
Prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)	- 5,21%	- 4,43%	- 7,57%
Prozentualer Anteil Patienten mit einem Gewichtsverlust \geq 5%	45,2%	37,5%	60%
Prozentualer Anteil Patienten mit einem Gewichtsverlust \geq 10%	32,3%	18,8%	46,7%
Prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)	- 8,468	- 9,50	- 9,09
Quelle: CTD 2.7.3; Tabelle 25 (20)			

In ihrer Gesamtheit zeigten die Ergebnisse zur Änderung des BMI und BMI-z während der offenen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer der Studie RM-493-023 gleichgerichtete, in ihrem Ausmaß vergleichbare und statistisch signifikante Effekte. Diese Schlussfolgerung galt für den BMI für alle untersuchten Altersgruppen und für den BMI-z für pädiatrische Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden. Weiterhin bestätigen die Ergebnisse zur Änderung des BMI und BMI-z bei Behandlung von Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer eine statistische signifikante Überlegenheit von Setmelanotid versus Placebo, die bereits nach einer kurzen Behandlungsdauer auftrat. Ergänzend bestätigten die Ergebnisse der Anschlussstudie RM-493-022, dass bei Patienten mit Ansprechen auf Setmelanotid (Responder-Analyse) der klinische Effekt langfristig, über den derzeit verfügbaren Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren erhalten blieb. Die vorgelegten Ergebnisse korrespondierten mit den Ergebnissen für den ebenfalls berücksichtigten patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht sowie Hüftumfang und Hunger.

4.3.2.3.3.4 Hüftumfang – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Der Endpunkt Hüftumfang (cm) wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Die Datenerhebung erfolgte gemeinsam mit der Datenerhebung zum Körpergewicht während der Screeningphase V1 (Woche -3), während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase: V2 (1), V3 (3), V4 (7) und V5 (11); während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer: V6 (15), V7 (17), V8 (23), V9 (29), V10 (35), V11 (41), V12 (47) und V13 (53), während der daran anschließenden offenen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer: V14 (60), V15 (EOS) sowie dem Studienvisit bei vorzeitigem Studienende.</p> <p>Die Messung des Hüftumfangs erfolgte unter Beachtung der Kriterien des US National Heart Lung and Blood Institute (2000 NHLBI) und wurde sofern möglich immer vom gleichen Mitarbeiter des Prüfzentrums durchgeführt, um das Risiko von Variabilität zwischen den durchgeführten Messungen zu minimieren. Die Messung sollte nüchtern erfolgen und nach Möglichkeit zur gleichen Tageszeit, die Patienten sollten leichte Kleidung tragen und ihre Blase entleert haben. Abweichend von der Messung des Körpergewichts erfolgte lediglich eine Messung zu jedem Studienvisit.</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung des Hüftumfangs dargestellt.</p>

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

Tabelle 4-81: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Hüftumfang (Tabelle 4-81) als hoch eingestuft. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Hüftumfang vorliegt.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Für Patienten mit BBS der pivotalen Kohorte der FAS Population mit 31 Patienten resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) Hüftumfangs von 117,89 cm (18,02) zur Baseline (ATB) um -7,18 cm (7,40) zur Studienwoche 52. Die hieraus resultierende prozentuale Reduktion des mittleren (SD) Hüftumfangs betrug -6,33% (7,41) die ebenfalls statistisch signifikant war [95% CI: -9,39; 3,27].

Tabelle 4-82: Änderung des Hüftumfangs (cm, %) bei Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 vs. Baseline in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS ; ≥ 6 Jahre Kohorte: pivotal Population: FAS	Statistik	Resultat
Hüftumfang (cm) zur Baseline	n	31
	Mittelwert (SD); min, max	117,89 (18,02); 79,7, 156,2
	Median	122,0
Hüftumfang (cm) zur Studienwoche 52	n	25
	Mittelwert (SD); min, max	-7,18 (7,40); -25,1, 7,9
	Median	-6,20
	[95% CI]	[-10,24; -4,12]
Hüftumfang (cm) zur Studienwoche 52	n	25
	Mittelwert (SD); min, max	-6,33 (7,41); -26,7, 9,9
	Median	-4,31
	[95% CI]	[-9,39; 3,27]
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 28 (27)		

RM-493-022 (Anschlussstudie)

Für die Anschlussstudie RM-493-022 liegen für den Endpunkt Hüftumfang keine Studienergebnisse vor.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Die Datenerhebung zum Morbiditätsendpunkt Hunger erfolgte mit dem patienten-berichteten Fragebogen-Instrument:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daily Hunger Questionnaire (Likert Skala in 5 bzw.10 Stufen) <p>Für den Daily Hunger Questionnaire erfolgte die Datenerhebung zum Studienvisit (Studienwoche): Screening V1 (-3), dem Studienvisit bei vorzeitigem Studienende und an jedem weiteren Studientag durch die eingeschlossenen Patienten mittels eines eCRF.</p> <p>Für Patienten ≥ 12 Jahre berücksichtigte der Daily Hunger Questionnaire drei Fragen zum Endpunkt Hunger:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durchschnittlicher Hunger während den letzten 24 Stunden <ul style="list-style-type: none"> ○ In the last 24 hours, on average, how hungry did you feel? – Stärkster Hunger während den letzten 24 Stunden <ul style="list-style-type: none"> ○ In the last 24 hours, how hungry did you feel when you were the most hungry? – Morgentlicher Hunger <ul style="list-style-type: none"> ○ This morning when you woke up for the day, how hungry did you feel – Die Datenerhebung erfolgte mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Hunger) bis 10 (größter möglicher Hunger). <p>Für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahre kam eine einzelne Frage mit einer vier-stufigen bildhafte Darstellung der Ausprägung des Hungers zur Anwendung wobei 0 keinem Hunger und 4 dem größtmöglichen Hunger entsprachen.</p> <p>Für alle Patienten erfolgte die die Datenerhebung einheitlich morgens vor Einnahme der Studienmedikation und vor dem Frühstück.</p> <p>Für Patienten die aufgrund kognitiver Einschränkungen keine Einschätzung ihres Hungers vornehmen konnten, wurde die Datenerhebung durch die Eltern oder Betreuer vorgenommen.</p> <p>Psychometrische Validierungen zeigten, dass eine Reduktion des stärksten Hungers um einen bis zwei Punkte eine aussagefähige “within patient threshold“ Schwelle für die untersuchte Patientenpopulation ergibt (Haws 2021).</p> <p>Als weiteres wurde der Endpunkt Hunger mit dem patienten-berichtete Fragenbogen “Global Hunger Assessment“ untersucht, für den für Patienten mit BBS keine Ergebnisse vorliegen.</p>

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

Tabelle 4-84: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Hunger als hoch eingestuft (Tabelle 4-84). Der pharmazeutische Unternehmer verweist jedoch darauf, dass für die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Hunger vorliegt.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Der Anteil Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score $\geq 25\%$ zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) war als ein wesentlicher sekundärer Endpunkt in der Studie RM-493-023 präspezifiziert (Tabelle 4-85). Ebenso war die Änderung des durchschnittlichen Hungers zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) als ein wesentlicher sekundärer Endpunkt für die Studie RM-493-023 präspezifiziert (Tabelle 4-86). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für die Ausprägungen durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden, stärkster Hunger während 24 Stunden und Hunger am Morgen

Für Patienten der gesamten Kohorte der FAS (N=35) erreichten 56,2% der Patienten eine Reduktion des durchschnittlichen stärksten Hunger um $\geq 25\%$, das Ergebnis war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [31,9; 80,4]; $p < 0,0001$ (Tabelle 4-85). Für die ebenfalls untersuchten Ausprägungen durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden und Hunger am Morgen resultierten gleichgerichtete und in ihrem Ausmaß vergleichbare Resultate. Dies galt auch für die korrespondierende Untersuchung des Hungers bei Patienten ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte (N=28) mit 57,1% Patienten welche die präspezifizierte Zielgröße erreichten.

Tabelle 4-85: Anteil Patienten mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnitt des Daily Hunger Score \geq 25% zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in RM-493-023 - weitere Untersuchungen

BBS; \geq 12 Jahre Population: FAS	Durchschnittlicher Hunger während 24h	Stärkster Hunger während 24h	Hunger am Morgen
Kohorte: gesamt			
N	35	35	35
Schätzung (%)	60,9	56,2	62,6
[95% CI]	[37,1; 84,7]	[31,9; 80,4]	[38,9; 86,2]
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Kohorte: pivotal			
N	28	28	28
Schätzung (%)	57,1	57,1	57,1
[95% CI]	[28,9; 82,3]	[28,9; 82,3]	[28,9; 82,3]
p-Wert	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 14.2.2.3.1.3, Tabelle 14.2.2.3.1.3.3 (28); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 21 (27)			
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$			

Für den stärksten Hungers während 24 Stunden unter Berücksichtigung der pivotalen Kohorte der FAS Population resultierte eine Reduktion des mittleren (SD) Score von 6,99 (1,89) Punkte zur Baseline (ATB) um -2,12 (2,05) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-3,31; -0,94]; p=0,0010 und entsprach einer prozentualen Reduktion von -30,45% (26,49); [95% CI: -45,74; -15,16]; p=0,0004. Hiermit vergleichbar resultierte für den durchschnittlichen Hunger während 24 Stunden eine Reduktion des mittleren (SD) Score von 6,45 (1,86) Punkte zur Baseline (ATB) um -2,06 (2,18) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-3,32; -0,81]; p=0,0018 und entsprach einer prozentualen Reduktion von -31,80% (29,46); [95% CI: -48,81; -14,79]; p=0,0007. In Übereinstimmung hiermit resultierte für den Hunger am Morgen eine Reduktion des mittleren (SD) Score von 5,83 (2,04) zur Baseline (ATB) um -1,85 (2,08) zur Studienwoche 52. Das Ergebnis war statistisch signifikant 95% CI; p-Wert: [-3,5; -0,65]; p=0,0027 und entsprach einer prozentualen Reduktion von -28,51% (31,43); [95% CI: -46,66; -10,37]; p=0,0024.

Die Ergebnisse für die drei Ausprägungen des Endpunktes Daily Hunger Score waren für die in Tabelle 4-86 ebenfalls dargestellte gesamte Kohorte der FAS gleichgerichtet, in ihrem Ausmaß vergleichbar und jeweils statistisch signifikant.

Tabelle 4-86: Änderung (absolut, %) des wöchentlichen Durchschnitts des Daily Hunger Score bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS; \geq 12 Jahre Population: FAS	Stärkster Hunger während 24h	Durchschnittlicher Hunger während 24h	Hunger am Morgen
Kohorte: gesamt			
Wöchentlicher Durchschnitt des Score zur Baseline (ATB)			
N/n	35/18	35/18	35/18
Mittelwert (SD); min, max	6,84 (1,76); 4,0, 10,0	6,40 (1,71); 3,0, 10,0	5,97 (1,88); 2,3, 9,0
Median	6,57	6,07	6,07
Änderung des Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N/n	35/18	35/18	35/18
Mittelwert (SD); min, max	-2,06 (2,03); -6,7, 0,7	-2,13 (2,05); -6,7, 0,2	-2,10 (2,09)
Median	-1,70	1,83	-1,79
[95% CI]; p-Wert	[-3,03; -1,09]; <0,0001	[-3,11; -1,15]; <0,0001	[-3,12; -1,08]; <0,0001
Prozentuale Änderung des Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N/n	35/18	35/18	35/18
Mittelwert (SD); min, max	-29,99 (27,50); -80,9, 11,9	-33,09 (28,52); -81,8, 3,4	-32,29 (31,62); -88,4, 33,6
Median	-25,38	-31,73	-32,72
[95% CI]; p-Wert	[-43,38; -16,59]; <0,0001	[-46,86; -19,32]; <0,0001	[-47,86; -16,71]; <0,0001
Kohorte: pivotal			
Wöchentlicher Durchschnitt des Score zur Baseline (ATB)			
N/n	28/14	28/14	28/14
Mittelwert (SD); min, max	6,99 (1,89); 4,0, 10,0	6,45 (1,86); 3,0, 10,0	5,83 (2,04); 2,3, 9,0
Median	7,29	6,21	6,29
Änderung des Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N/n	28/14	28/14	28/14
Mittelwert (SD); min, max	-2,12 (2,05); -6,7, 0,0	-2,06 (2,18); -6,7, 0,0	-1,85 (2,08); -6,7, 0,8
Median	-1,69	-1,50	-1,29
[95% CI]; p-Wert	[-3,31; -0,94]; 0,0010	[-3,32; -0,81]; 0,0018	[-3,5; -0,65]; 0,0027
Prozentuale Änderung des Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB)			
N/n	28/14	28/14	28/14
Mittelwert (SD); min, max	-30,45 (26,49); -77,0, 0,00	-31,80 (29,46); -77,0, 0,0	-28,51 (31,43); -77,0, 33,3
Median	-25,00	-29,17	-32,60
[95% CI]; p-Wert	[-45,74; -15,16]; 0,0004	[-48,81; -14,79]; 0,0007	[46,66; -10,37]; 0,0024
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 14.2.2.2.1.3, Tabelle 14.2.2.2.1.3.3 (28); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 20 (27)			
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$			

Die Änderung des Daily Hunger Score bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) war als weiterer sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie RM-493-023 präspezifiziert. Die Analyse erfolgte für Patienten ≥ 12 Jahre unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS mit Randomisierung in den Setmelanotid (N=18) und den Placebo (N=18) Behandlungsarm. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für die Ausprägungen stärkster Hunger während 24 Stunden, durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden und Hunger am Morgen (Tabelle 4-87).

Für Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm resultierte eine mittlere (SD) Änderung des Score zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) von -2,07 (1,38) für die Ausprägungen stärkster Hunger, -2,00 (1,26) für die Ausprägung durchschnittlicher Hunger und -1,47 (1,05) für die Ausprägung Hunger am Morgen. Dies entsprach korrespondierenden prozentualen Änderungen von -30,09% (20,26), -31,92% (20,17) und -22,22% (22,21). Für Patienten mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm betragen die korrespondierenden Änderungen des jeweiligen Score -1,18 (1,15), -0,18 (1,48) und -0,71 (0,97) bzw. -15,71% (14,51), +3,75 (45,54) und -10,00% (17,32).

Die resultierende Differenz der Änderung des Hunger Score bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo zur Studienwoche 14 versus Placebo betrug -0,88, -1,82 und -0,76 für die Ausprägungen stärkster Hunger, durchschnittlicher Hunger und Hunger am Morgen, was einem prozentualen Unterschied von -14,38%, -35,66% und -12,22% entsprach (Tabelle 4-87). Die berichteten Unterschiede des Score zwischen beiden Behandlungsarmen waren in ihrer Wirkung gleichgerichtet, jedoch in ihrem Ausmaß unterschiedlich (größter Unterschied für durchschnittlichen Hunger,) und bezüglich der statistischen Signifikanz uneinheitlich.

Verfügbare psychometrische Untersuchungen haben für die Zielpopulation für den stärksten Hunger einen Unterschied von einem oder zwei Punkten des Daily Hunger Score als minimalen, klinisch relevanten Unterschied ermittelt (Haws 2021). Bei Anwendung dieses Schwellenwertes auf die vorgelegten Analysen wurde für fünf der sechs Analysen in Tabelle 4-86 der Schwellenwert von -2,0 bei Behandlung mit Setmelanotid zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) und ebenfalls für fünf der sechs Analysen in Tabelle Tabelle 4-87 bei Behandlung mit Setmelanotid zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB) übertroffen. Insgesamt erreichten 71,4% der Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte eine Verbesserung des stärksten Hungers um ≥ 1 Punkt und 42,9% eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte (Haws 2021). In ihrer Gesamtheit bestätigen die vorgelegten Ergebnisse den klinischen Effekt von Setmelanotid auf den patientenrelevanten Endpunkt Hunger und zeigen auf, dass der Effekt bereits zur Studienwoche 14 ausgeprägt und bis zum Studienende zur Woche 52 erhalten blieb.

In ihrer Gesamtheit korrespondierten die Ergebnisse zum Endpunkt Hunger mit den Ergebnissen für die Endpunkte Körpergewicht und BMI, BMI-z für beide berücksichtigte Studienphasen.

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

Tabelle 4-87: Änderung (absolut, %) des wöchentlichen Durchschnitt des Daily Hunger Score bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS; \geq 12 Jahre Population: PCS	Stärkster Hunger während 24h		Durchschnittlicher Hunger während 24h		Hunger am Morgen	
	Setmelanotid (N=18)	Placebo (N=18)	Setmelanotid (N=18)	Placebo (N=18)	Setmelanotid (N=18)	Placebo (N=18)
Wöchentlicher Durchschnitt des Score zur Baseline (PCPB)						
n	6	12	6	12	6	12
Mittelwert (SD); min, max	6,89 (1,29); 5,3, 8,2	8,00 (1,40); 6,0, 10,0	6,30 (1,06); 5,3, 8,0	6,64 (2,06); 2,6, 9,9	5,68 (1,95); 2,3, 8,0	6,83 (1,89); 4,3, 9,4
Median	7,29	8,57	5,95	6,19	6,13	6,87
Änderung des Score zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)						
n	6	12	6	12	6	12
Mittelwert (SD); min, max	-2,07 (1,38); -3,9, -0,3	-1,18 (1,15); -3,2, 0,1	-2,00 (1,26); -3,1, -0,4	-0,18 (1,48); -2,3, 3,7	-1,47 (1,05); -2,4, 0,4	-0,71 (0,97); -2,0, 1,1
Median	-1,96	1,00	-2,14	-0,21	-1,85	-0,73
[95% CI]	[-3,51; -0,62]	[-1,91; -0,45]	[-3,32; -0,68]	[-1,13; 0,76]	[-2,57; -0,38]	[-1,33; -0,09]
Differenz	-0,88		-1,82		-0,76	
[95% CI]; p-Wert	[-2,18; 0,41]; p=0,0840		[-3,32; -0,31]; p=0,0104		[-1,82; 0,29]; p=0,0725	
Prozentuale Änderung des Score zur Studienwoche 14 versus Baseline (PCPB)						
n	6	12	6	12	6	12
Mittelwert (SD); min, max	-30,09 (20,26); -52,4, -6,3	-15,71 (14,51); -36,7, 1,5	-31,92 (20,17); -53,6, -7,9	3,75 (45,54); -40,0, 141,8	-22,22 (22,21); -40,0, 18,5	-10,00 (17,32); -40,0, 22,9
Median	-26,69	-12,93	-33,16	-2,56	-30,79	-10,45
[95% CI]	[-51,35; -8,82]	[-24,93; -6,48]	[-53,08; -10,75]	[-25,19; 32,68]	[45,53; 1,08]	[-21,01; 1,01]
Differenz	-14,38		-35,66		-12,22	
[95% CI]; p-Wert	[-31,90; 3,14]; p=0,0505		[-77,43; 6,11]; p=0,0446		[-32,35; 7,90]; p=0,1081	
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 14.2.3.2.1.5.3 (28); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 22, Tabelle 23, Tabelle 24 (27, 28)						
95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigem p-Wert vergleichbar mit $\alpha = 0,025$						

Dies ist ergänzend dargestellt in Abbildung 4-5 welche den Zeitverlauf der Änderung des wöchentlichen Durchschnitts des maximalen Hungers ab Baseline (PCPB) bis zum Studienende nach 66 Wochen abbildet (43). In die Studie randomisiert wurden 32 Patienten mit BBS von denen 31 Patienten mindestens eine Dosierung Setmelanotid erhielten; davon 5 Patienten ≥ 12 Jahre ohne kognitive Einschränkungen mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm und 9 Patienten mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm. Für beide Patientengruppen resultierte bei Gabe von Setmelanotid eine deutliche Reduktion des Hungers zwischen 40% bis 50% die ca. 8 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Setmelanotid erreicht wurde und bis zum Studienende nach 66 Wochen erhalten blieb.

Abbildung 4-5: Verlauf des Hunger Score (stärkster Hunger) für Patienten mit Randomisierung in den Placebo- oder den Setmelanotid-Behandlungsarm ab Baseline (PCPB) bis Studienwoche 66

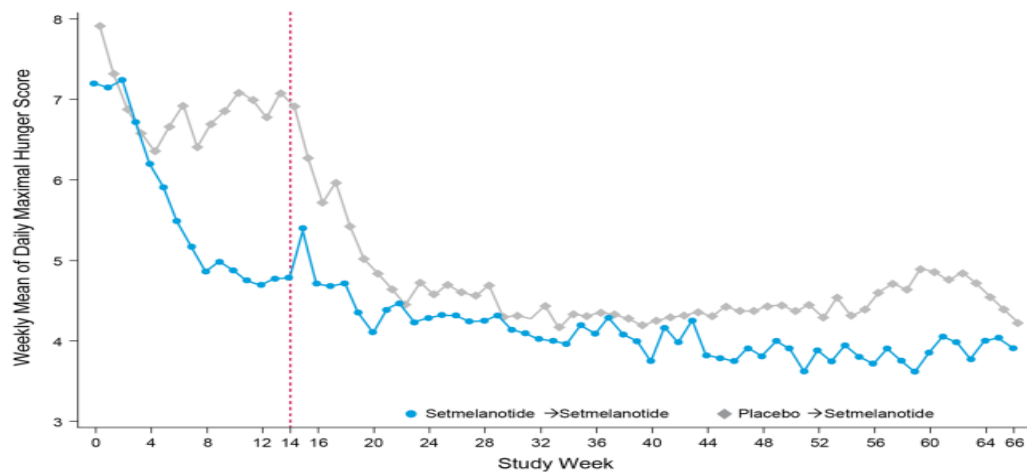


Fig. 1 Change in maximal hunger score over time. Weekly mean of the daily maximal hunger score over time across all patients enrolled in the Phase 3 trial with BBS who could self-report hunger (i.e., ≥ 12 years old without cognitive impairment). Patients were randomized to receive 14 weeks of setmelanotide (n = 5 at baseline) or placebo (n = 9 at baseline), followed by 52 weeks of open-label setmelanotide (n = 14 after 52 weeks). Vertical dashed pink line represents the Week-14 time point where all patients transitioned to open-label setmelanotide treatment

Quelle: Forsythe 2023 (43)

RM-493-022 (Anschlussstudie)

Für den Endpunkt Hunger sind für die Anschlussstudie RM-493-022 für Patienten mit BBS keine Analysen verfügbar.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																				
RM-493-023	<p>Die Datenerhebung zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte unter Berücksichtigung der nachfolgend genannten Fragebogen-Instrumenten und differenziert nach Altersgruppen ≥ 18 Jahre, < 18 Jahre:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Instrument</th> <th colspan="2">Patienten Population</th> </tr> <tr> <th>≥ 18 Jahre</th> <th>< 18 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL)</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pediatric Quality of Life (PedsQL)¹</td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>EuroQoL-Five Dimension (EQ-5D)</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Short Form Health Survey-36 (SF-36)</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Short Form Health Survey for Children-10 (SF-10)</td> <td></td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 5 (26) ¹ PedsQL-Child: Alter 5 bis 12 Jahre; PedsQL-Teen: Alter 13 bis 18 Jahre.</p> <p>Alle in der Untersuchung berücksichtigten Fragebogen-Instrumente waren etablierte und validierte Instrumente zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Die Datenerhebung erfolgte zu folgenden Studienvsits (Studienwoche): Screening V1 (Woche -3), während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (Phase 1): V2 (1); während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer (Phase 2): V6 (15), V9 (29) und V13 (53) und während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer: V15 (66).</p> <p>Die Analyse der Daten für die offene Behandlungsphase mit Setmelanotid erfolgte für die jeweiligen Fragebogeninstrumente unter Berücksichtigung der Messungen zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB), definiert als die letzte verfügbare Messung vor Gabe der ersten Dosis Setmelanotid. Spearman Korrelationen wurden berücksichtigt zur Bestimmung von möglichen Assoziationen zwischen prozentualen Änderungen von PedsQL oder IWQOL und Änderungen von Körpergewicht, BMI und BMI-z.</p> <p>Alle in der Untersuchung berücksichtigte Fragebogen-Instrumente waren etablierte und validierte Instrumente zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den PedsQL entsprach ein Gesamtscore von $< 68,2$ dem Grenzwert für eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den IWQOL-Lite entsprach ein Gesamtscore von 79,5-87,0 einer milden Einschränkung, von 71,9-79,4 einer moderaten Einschränkung und $< 71,8$ einer schweren Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der definierte minimale klinisch relevante Anstieg (MCID) betrug 7,7 bis 12,0 Punkten (Grenzwert abhängig vom Ausgangswert zur Baseline) für den IWQOL und 4,4 Punkten für den PedsQL.</p> <p>Die Datenerhebung erfolgte grundsätzlich unabhängig von möglichen kognitiven Einschränkungen der eingeschlossenen Patienten wobei die Berücksichtigung von Patienten im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes lag. Die Anwendung der Fragebögen erfolgte während dem Studienvisit im Studienzentrum durch die Patienten oder bei Patienten mit vorliegenden kognitiven Einschränkungen durch die Eltern oder Betreuer.</p>	Instrument	Patienten Population		≥ 18 Jahre	< 18 Jahre	Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL)	x		Pediatric Quality of Life (PedsQL) ¹		x	EuroQoL-Five Dimension (EQ-5D)	x	x	Short Form Health Survey-36 (SF-36)	x		Short Form Health Survey for Children-10 (SF-10)		x
Instrument	Patienten Population																				
	≥ 18 Jahre	< 18 Jahre																			
Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL)	x																				
Pediatric Quality of Life (PedsQL) ¹		x																			
EuroQoL-Five Dimension (EQ-5D)	x	x																			
Short Form Health Survey-36 (SF-36)	x																				
Short Form Health Survey for Children-10 (SF-10)		x																			

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

Tabelle 4-89: Verzerrungspotential von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft (Tabelle 4-89). Der pharmazeutische Unternehmer weist darauf hin, dass für die initiale doppelblinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegt.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

IWQOL

Für Patienten mit BBS \geq 18 Jahre der pivotalen Kohorte mit auswertbaren Daten zur Baseline (ATB) und Studienwoche 52 (n=11) resultierte zur Baseline ein mittlerer (SD) Gesamtscore des IWQOL-Lite von 74,9 (12,6) Punkten (Tabelle 4-90), was einer moderaten Einschränkung der Lebensqualität (Spanne 71,9 bis 79,4) entsprach. Auch lag der ermittelte Gesamtscore zur Baseline deutlich unterhalb einem Gesamtscore von 94,7 (7,6) aus verfügbaren Literaturdaten für vergleichbare Patientengruppen mit schwerer Adipositas (109), was die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten mit BBS unterstreicht.

Eine Behandlung mit Setmelanotid führte zu einem mittleren Anstieg (SD) des Gesamtscore um +12,0 (10,3) zur Studienwoche 52 gegenüber der Baseline, die Spanne der Änderungen des IWQOL reichte für einzelne Patienten von +1,0 bis +28,0. In ihrem Ausmaß war die mittlere

Änderung mindestens gleich oder deutlich größer als die für den IWQOL definierte minimale klinisch relevante Änderung (MCID) von 7,7 bis 12,0 Punkten (Grenzwert abhängig vom Ausgangswert zur Baseline ist). Die mittleren (SD) Änderungen für die fünf Dimensionen des IWQOL betragen +9,3 (13,4) bis 15,3 (11,6) und entsprachen in ihrem Ausmaß und Ausrichtung den Ergebnissen für den Gesamtscore.

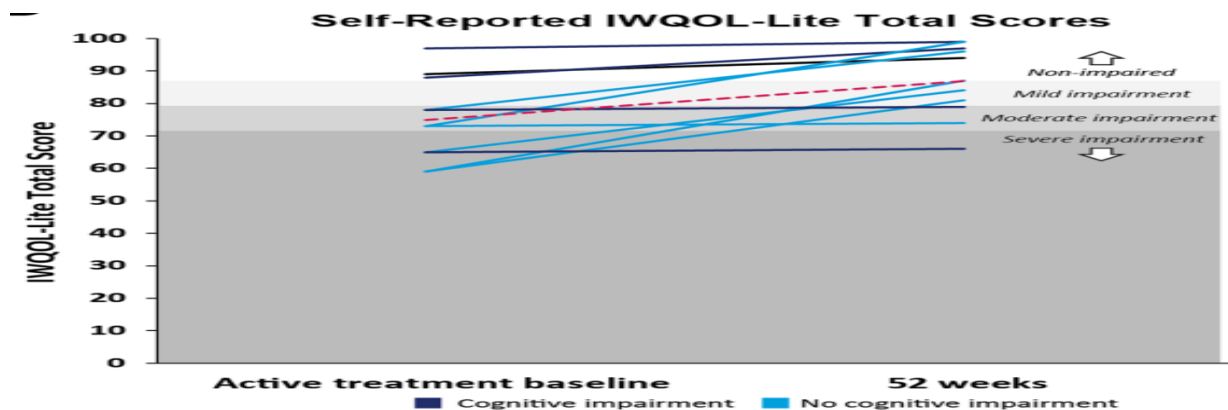
Die korrespondierenden Ergebnisse für Patienten mit BBS \geq 18 Jahre ohne kognitive Einschränkungen (n=7) waren mit den vorgenannten Ergebnissen zur Baseline weitgehend vergleichbar. Die Änderungen zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für den IWQOL-Gesamtscore und alle 5 Domänen des IWQOL-Lite waren jedoch in ihrem Ausmaß deutlich stärker ausgeprägt (Tabelle 4-90). Für diese Patientengruppe betrug die mittlere (SD) Änderung des IWQOL-Gesamtscore +17,6 (8,9) und für einzelne Domänen reichte die Spanne von +12,4 (14,8) bis 21,7 (9,3).

Tabelle 4-90: Änderung des IWQOL bei Patienten mit BBS \geq 18 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Kohorte: pivotal	Alle Patienten (N=11)		Patienten ohne kognitive Einschränkung (n=7)	
	Baseline mean (SD)	Änderung Woche 52 mean (SD)	Baseline mean (SD)	Änderung Woche 52 mean (SD)
IWQOL-Lite: Gesamtscore	74,9 (12,0)	+12,0 (10,3)	70,7 (9,8)	+17,6 (8,9)
IWQOL-Lite: physical function score	63,0 (13,3)	+ 15,3 (11,6)	60,0 (7,8)	+21,7 (9,3)
IWQOL-Lite: sexual life score	90,1 (14,2)	+9,3 (13,4)	86,7 (15,7)	+12,4 (14,8)
IWQOL-Lite: work score	83,7 (16,2)	+9,5 (14,0)	77,9 (17,6)	+15,0 (14,8)
IWQOL-Lite: public distress score	75,0 (17,7)	+12,7 (15,0)	68,6 (13,6)	+20,0 (14,1)
IWQOL-Lite: self-esteem score	79,1 (19,1)	+11,1 (15,9)	74,3 (21,3)	+15,4 (18,4)
Quelle: Forsythe 2023, Tabelle 3 (43); verändert				

Von den in der Analyse berücksichtigten 11 Patienten resultierte zur Baseline (ATB) für 8 Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität mit einem patientenindividuellen Gesamtscore von 59,0 (Minimum) bis 78,0 (Maximum) und für 3 Patienten keine Einschränkung der Lebensqualität Abbildung 4-6. Eine Behandlung mit Setmelanotid führte für 5 der 8 Patienten mit Einschränkung der Lebensqualität zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität, für 3 Patienten (ein Patient mit schwerer und zwei Patienten mit einer moderaten Einschränkung der Lebensqualität zur Baseline) resultierte keine Änderung der Lebensqualität. Die resultierende mittlere Änderung des IWQOL Gesamtscore betrug für die 8 Patienten mit Einschränkung der Lebensqualität zur Baseline +14,5 Punkte und war somit deutlich größer als der definierte minimale klinisch relevante Unterschied von 7,7 bis 12,0 Punkte.

Abbildung 4-6: Patientenindividuelle Änderung des IWQOL Gesamtscore bei Patienten mit BBS in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen



Quelle: Forsythe 2023, Abbildung 2B (43)

In ihrer Gesamtheit bestätigen die Ergebnisse zum IWQOL-Lite für Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre übereinstimmend, dass eine Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen zur einer deutlichen Verbesserung des IWQOL-Gesamtscore und von allen IWQOL-Domänen führte, welche den definierten minimalen klinisch relevanten Anstieg übersteigt. Hinsichtlich des klinischen Effektes waren die Ergebnisse für Patienten mit BBS mit oder ohne kognitive Einschränkungen vergleichbar.

PedsQL

Für Patienten mit BBS < 18 Jahre der pivotalen Kohorte mit auswertbaren Daten zur Baseline (ATB) und Studienwoche 52 (n=9) resultierte zur Baseline ein mittlerer (SD) Gesamtscore des PedsQL von 67,2 (20,1), was einer geringen Einschränkung der Lebensqualität (oberer Grenzwert 68,2) entsprach. Auch lag der ermittelte Gesamtscore zur Baseline deutlich unterhalb einem Gesamtscore von 83,0 (14,8) aus verfügbaren Literaturdaten für vergleichbare Patientengruppen mit schwerer Adipositas (110), was die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit BBS unterstreicht.

Eine Behandlung mit Setmelanotid führte zu einem mittleren (SD) Anstieg des Gesamtscore um 11,2 (14,3) zur Studienwoche 52 gegenüber Baseline, die Spanne der Änderungen des PedsQL reichte für einzelne Patienten von -5,2 bis 45,6. In ihrem Ausmaß war die mittlere Änderung größer als der für den PedsQL definierte minimale klinisch relevante Unterschied (MCID) von 4,4 Punkten (111). Die mittleren (SD) Änderungen für die beiden Domänen des PedsQL betragen +9,3 (9,9) und +14,0 (27,7) und entsprachen in ihren Ausmaß und Ausrichtung den Ergebnissen für den Gesamtscore.

Die korrespondierenden Ergebnisse für Patienten mit BBS < 18 Jahre ohne kognitive Einschränkungen (n=3) unterschieden sich von den vorgenannten Ergebnissen. Für Patienten ohne kognitive Einschränkungen war der mittlere (SD) Gesamt-Score des PedsQL resultierte

zur Baseline ein PedsQL-Score von 83,3 (2,7), was einer geringen Einschränkung der Lebensqualität entspricht. Die erzielte mittlere (SD) Änderung zur Studienwoche 52 betrug +3,3 (6,6) für den Gesamt-Score und +2,1 (14,7) und +3,9 (4,4) für die Dimensionen des PedsQL und entsprachen in ihrer Einordnung den Ergebnissen für den Gesamtscore.

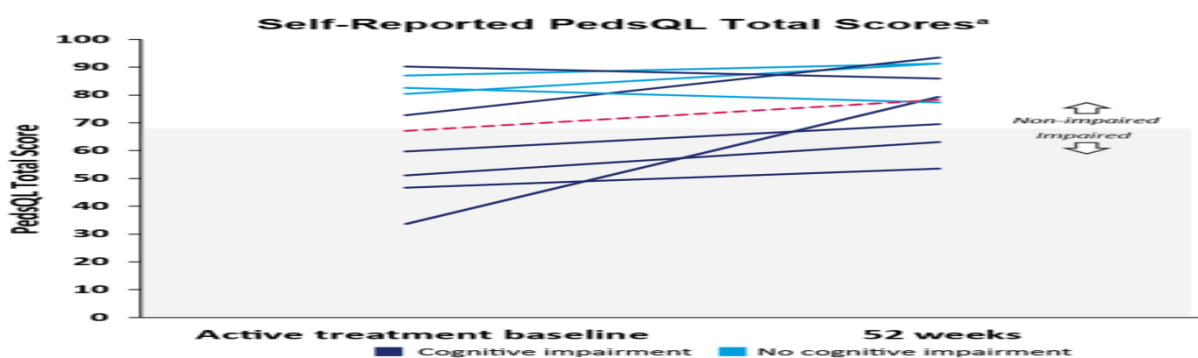
Tabelle 4-91: Änderung des PedsQL bei Patienten mit BBS < 18 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Kohorte: pivotal	Alle Patienten (N=9)		Patienten ohne kognitive Einschränkung (n=3)	
	Baseline mean (SD)	Änderung Woche 52 mean (SD)	Baseline mean (SD)	Änderung Woche 52 mean (SD)
PedsQL: Gesamtscore	67,2 (18,9)	+11,2 (14,3)	83,3 (2,7)	+3,3 (6,6)
PedsQL: physical function score	60,4 (28,1)	+14,0 (27,7)	83,3 (7,8)	+2,1 (14,7)
PedsQL: psychosocial score	70,7 (16,3)	+9,3 (9,9)	83,3 (5,4)	+3,9 (4,4)

Quelle: Forsythe 2023, Tabelle 2 (43)

Von den in der Analyse berücksichtigten 9 Patienten resultierte zur Baseline (ATB) für 4 Patienten ein PedsQL Gesamtscore von 47,8 (10,9) was einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität entspricht und für 5 Patienten keine Einschränkung der Lebensqualität zur Baseline (Abbildung 4-7). Eine Behandlung mit Setmelanotid führte für die 4 Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität zu einem Anstieg der Lebensqualität. Für 3 der 5 Patienten ohne Einschränkung der Lebensqualität zur Baseline wurde zur Studienwoche 52 eine geringe Verbesserung der Lebensqualität berichtet und für 2 Patienten eine geringe Verschlechterung der Lebensqualität. Insgesamt führte eine Behandlung mit Setmelanotid für 7 (77,7%) der Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität und für 2 Patienten (22,3%) zu einer Verschlechterung der Lebensqualität (Abbildung 4-7).

Abbildung 4-7: Patientenindividuelle Änderung des PedsQL Gesamtscore bei Patienten mit BBS in Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen



Quelle: Forsythe 2023, Abbildung 2A (43)

Vergleichbar den Ergebnissen für den IWQOL bestätigten die Ergebnisse zum PedsQL für Patienten mit BBS < 18 Jahre übereinstimmend, dass eine Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen zur einer Verbesserung des PedsQL-Gesamtscore und von allen PedsQL-Domänen führte, welche den definierten minimalen klinisch relevanten Anstieg überstiegen. Abweichend von den Ergebnissen zum IWQOL wurde für Patienten ohne kognitive Einschränkungen keine reduzierte Lebensqualität zur Baseline und nur eine geringfügige Verbesserung zur Studienwoche 52 versus Baseline berichtet.

EQ-5D-5L

Für Patienten mit BBS \geq 16 Jahre ohne kognitive Einschränkungen der pivotalen Kohorte mit auswertbaren Daten zur Baseline (ATB) und Studienwoche 52 (n=13) resultierten zur Baseline mittlere (SD) Scores der Domänen des EQ-5D-5L von 1,31 (0,46) bis 1,69 (0,82) (Tabelle 4-92). Nach einer Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen berichteten die Patienten eine Verbesserung der mittleren (SD) Scores für die Domänen Mobilität (-0,46 (0,84)), Aktivitäten des Alltags (-0,38 (0,74)) und Angst/Depressivität (-0,08 (0,92)) sowie eine geringfügige Verschlechterung für die Domäne Schmerz/Unbehagen (+0,08 (0,62)).

Hiermit vergleichbar resultierte für die Visual Analogue Scale (VAS) ein mittlerer (SD) Score zur Baseline von 69,38 (16,24), der sich bei Behandlung mit Setmelanotid um 8,15 (13,48) Punkte verbesserte.

Tabelle 4-92: Änderung des EQ-5D-5L bei Patienten mit BBS \geq 16 Jahre zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) Studie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Pivotal	Baseline	Änderung Studienwoche 52 versus Baseline
Patienten \geq 16 Jahre (n=13)		
EQ-5D; Mobility Score (mean; SD)	1,69 (0,82)	-0,46 (0,84)
EQ-5D; Self-Care (mean; SD)	1,31 (0,46)	0,00 (0,39)
Eq-5D; Usual activities (mean; SD)	1,54 (0,63)	-0,38 (0,74)
Pain/Discomfort score (mean; SD)	1,46 (0,63)	0,08 (0,62)
Anxiety/Depression (mean; SD)	1,38 (0,62)	-0,08 (0,92)
VAS (mean; SD)	69,38 (16,24)	8,15 (13,48)
Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 27 (27)		

Für die ebenfalls in der Studie berücksichtigten Instrumente SF-10 und SF-36 sind keine Analysen für Patienten mit BBS verfügbar.

RM-493-022 (Anschlussstudie)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Anschlussstudie RM-493-022 für Patienten mit BBS keine Analysen verfügbar.

4.3.2.3.3.6 Lipid-Profil – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt Lipid-Profil – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Der Endpunkt Lipidprofil wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben.</p> <p>In der Darstellung berücksichtigt werden folgende patientenrelevante Messwerte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt-Cholesterol - HDL - LDL - Triglyzeride <p>Die Datenerhebung erfolgte während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase V2 (Woche 1), während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer V6 (15), während der anschließenden offenen Behandlungsphase von 38 Wochen Dauer V9 (29) und V13 (53) sowie der anschließenden offenen Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer V15 (EOS).</p> <p>Die Blutentnahme für die Bestimmung des Lipidprofils erfolgte jeweils im Nüchternzustand der Patienten.</p>

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

Tabelle 4-94: Verzerrungspotential von Endpunkt Lipid-Profil – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Lipidprofil als hoch eingestuft (Tabelle 4-94). Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegt.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Für Patienten mit BBS resultierte eine Verbesserung des Lipidprofils (Tabelle 4-95) zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) unter Berücksichtigung des Gesamt-Cholesterols, HDL-Cholesterols, LDL-Cholesterols und Triglyzeriden (jeweils gemessen als nmol/L). Hierbei resultierte für den Parameter HDL-Cholesterols ein mittlerer (SD) Anstieg von 1,08 mmol/L zur Baseline um 0,06 nmol/L (0,14) zur Studienwoche 52 und für LDL-Cholesterin resultierte eine korrespondierende mittlere (SD) Reduktion von 2,99 mmol/L (1,01) zur Baseline um -0,21 mmol/L (0,44) zur Studienwoche 52.

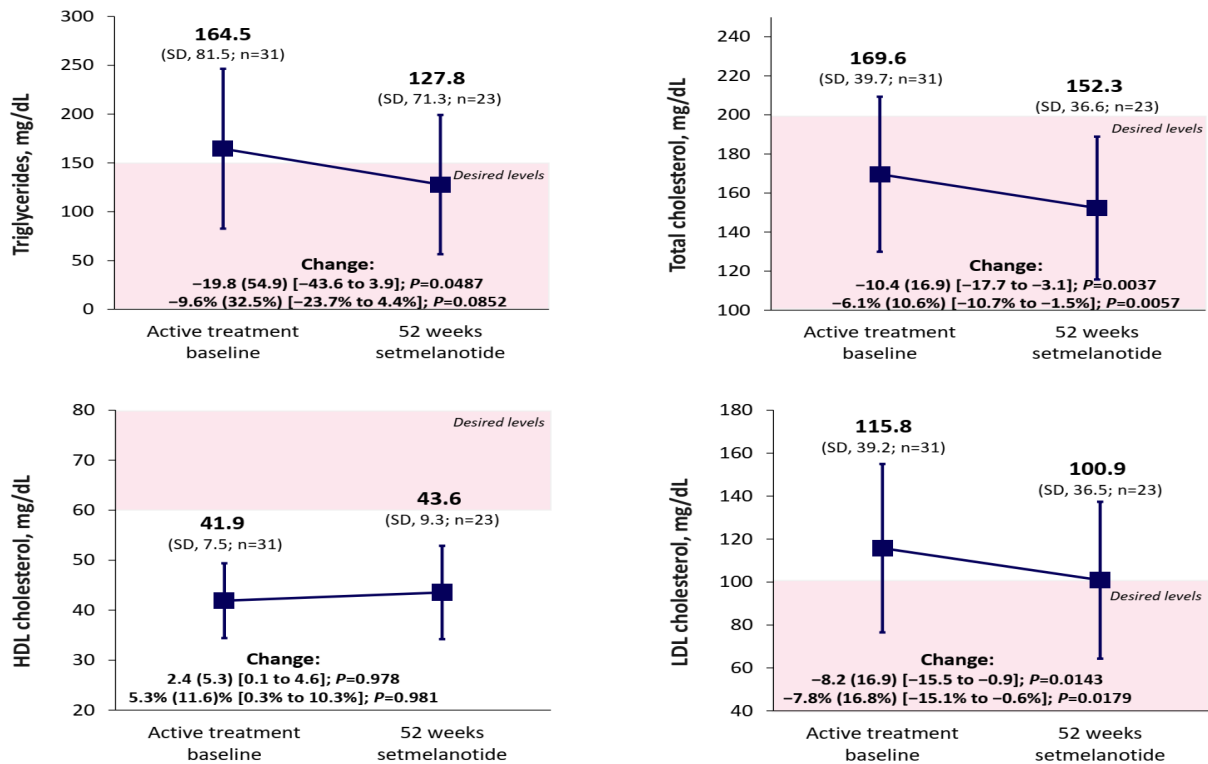
Alle zwischen Baseline und Studienwoche 52 berichteten Veränderungen entsprachen einer gleichgerichteten Veränderung (Verbesserung) des Lipidprofils (Abbildung 4-8). Hierbei verbesserten sich die Triglyzeride und LDL-Cholesterols in einem Ausmaß, dass im Mittel die jeweiligen Normbereiche erreicht wurden. Im Gegensatz hierzu führte die Verbesserung des HDL-Cholesterols und des Gesamt-Cholesterols zu einer Verbesserung jedoch nicht zu einer Änderung des Messbereiches. Aufgrund der einheitlichen und gleichgerichteten Verbesserung des Lipidprofils ist eine allgemeine Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Reduktion des Risikos für Herz-Kreislauf Erkrankungen zu erwarten.

Tabelle 4-95: Änderung des Lipid-Profiles (absolut) zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten mit BBS – weitere Untersuchungen

Statistik	Gesamt Cholesterols	HDL	LDL	Triglyzeride
Lipid Profil (nmol/L) zur Baseline (ATB)				
n	31	31	31	31
Mittelwert (SD); min, max	4,39 (1,03); 2,6, 7,1	1,08 (0,19); 0,8, 1,6	2,99 (1,01); 1,5, 6,3	1,86 (0,92); 0,5, 4,4
Median	4,20	1,00	2,90	1,62
Änderung Lipid Profil (nmol/L) zur Studienwoche 52				
n	23	23	23	23
Mittelwert (SD); min, max	-0,27 (0,44); -1,1, 0,7	0,06 (0,14); -0,2, 0,4	-0,21 (0,44); -1,0, 0,9	-0,22 (0,62); -1,4, 1,3
Median	-0,30	0,00	-0,30	-0,16
Prozentuale Änderung Lipid Profil (nmol/L) zur Studienwoche 52				
n	23	23	23	23
Mittelwert (SD); min, max	-6,09 (10,57); -22,6, 19,2	5,30 (11,56); -14,3, 30,8	-7,82 (16,78); -33,3, 33,3	-9,62 (32,54); -69,9, 67,2
Median	-8,11	0,00	-10,26	-18,37

Quelle: Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 29 (27)

Abbildung 4-8: Änderung des Lipid-Profils für Patienten mit BBS zur Studienwoche 52 versus Baseline – weitere Untersuchungen



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

4.3.2.3.3.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
RM-493-023	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum finalen Studienvisit GCP konform erhoben und in den betreffenden Studienreports dokumentiert. Als TEAE gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation). Die Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom Prüfarzt beurteilt und mit “ja“ (kausaler Zusammenhang möglich) oder “nein“ (kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich) dokumentiert.</p> <p>Die Darstellung der Ereignisse in den präspezifizierten Kategorien erfolgt für die SAS (safety analysis set) Population und getrennt für die präspezifizierten Patienten-Kohorten “pivotal“, “supplement“ und “pivotal + supplement“. Die Darstellung der Ereignisse berücksichtigt die Anzahl (%) der Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie die Darstellung der tatsächlich aufgetretenen Ereignisse im Verlauf der Studie.</p> <p>Als schwerwiegende TEAE wurden unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zum Tod führen – lebensbedrohlich sind – zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen – eine Krankenhauseinweisung erfordern – zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen <p>Therapieabbrüche aufgrund von TEAEs wurden erhoben und dokumentiert.</p> <p>Die Einordnung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Systemorganklassen (SOCs) und nach Schweregraden (CTCAE Version 4.0). Schweregrade von unerwünschten Ereignissen, die nicht nach CTCAE klassifiziert wurden, wurden wie folgt dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mild (Grade 1); Unbehagen ohne Einschränkung der normalen täglichen Aktivität - moderat (Grade 2); Unbehagen mit Einschränkung der normalen täglichen Aktivität - schwer (Grade 3); Unvermögen zur Ausübung normaler täglichen Aktivitäten und Arbeit - lebensbedrohlich (Grade 4); unmittelbare Bedrohung für das Leben - Tod (Grade 5); mit Bezug zu aufgetretenen TEAE <p>Ein möglicher oder wahrscheinlicher Bezug von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt unter Berücksichtigung von folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne Bezug - unwahrscheinlich

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - möglich - wahrscheinlich <p>Das Vorhandensein und die Intensität von depressiven Symptomen und von suizidalen Symptomen erfolgte durch Anwendung von validierten, patienten- berichteten Fragebogeninstrumenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) zur Untersuchung der Depressionsneigung der Patienten (Vorgabe der FDA zur Untersuchung von CNS-aktiven Behandlungen von Adipositas) - C-SSRS (Columbia Suicide Risk Severity Scale) zur Untersuchung der Suizidneigung der Patienten <p>Unerwünschte Ereignisse werden wie folgt dargestellt (soweit verfügbar):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indikation: BBS und BBS oder AS - Studienphase: placebo-kontrollierte Studienphase, gesamte Studiendauer - Alter <18 Jahre, ≥18 Jahre, gesamt.
RM-493-022	<p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse in der Anschlussstudie der pivotalen Studie erfolgte analog zur jeweiligen Indexstudie. Die Analyse berücksichtigte 30 Patienten mit BBS, welche die jeweilige Indexstudie von 52 Wochen Dauer erfolgreich beendet hatten. Hierbei entstammten 23 Patienten der Indexstudie RM-493-023 und 7 Patienten der Indexstudie RM-493-014.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden als therapie-assoziierte Ereignisse (TEAE) dokumentiert und berücksichtigten alle unerwünschten Ereignisse beginnend mit dem Einschluss in die jeweilige Indexstudie.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden wie folgt dargestellt (soweit verfügbar):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indikation: BBS - Patientengruppen: Responderanalyse, alle Patienten in Indikation

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

Tabelle 4-97: Verzerrungspotential von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-023	nein	nein	ja	ja
RM-493-022	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von 52 Wochen Studiendauer in RM-493-023, das für die Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Setmelanotid als primäre Evidenz herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-53) und somit auch für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-97) als hoch eingestuft. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass für die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vorliegt.

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

RM-493-023 (Zulassungsstudie)

Die nachfolgende Darstellung und Diskussion der unerwünschten Ereignisse in der Studie RM-493-023 berücksichtigt Angaben zu Ereignissen für Patienten mit BBS als auch für die kombinierte Population BBS oder AS. Mit der ergänzenden Darstellung von Patienten mit BBS oder AS ist gewährleistet, dass alle verfügbaren Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung verfügbar sind. Im Fall von wesentlichen Unterschieden zwischen beiden Patientengruppen wird der pharmazeutische Unternehmer diese diskutieren.

Die Anzahl Patienten mit BBS (N=44) sowie BBS oder AS (N=52) der SAS Population mit unerwünschten Ereignissen während der gesamten Studiendauer von 66 Wochen und der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer ist in

Tabelle 4-98 zusammenfassend dargestellt. Insgesamt wurden im Verlauf der klinischen Studie für alle 44 Patienten mit BBS und für alle 52 Patienten mit BBS oder AS mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase wurden für jeweils 21 (95,5%) Patienten mit BBS bei Behandlung mit Setmelanotid oder Placebo unerwünschte Ereignisse berichtet. Hiermit übereinstimmend wurden bei Behandlung mit Setmelanotid oder Placebo für 26 (96,3%) bzw. 24 (96,0%) Patienten mit BBS oder AS

unerwünschte Ereignisse berichtet. Über den gesamten Studienverlauf hinweg wurde für alle Patienten der Studie unerwünschte Ereignisse berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden im gesamten Studienverlauf für 3 Patienten mit BBS (6,8%) berichtet, die während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bei Behandlung mit Setmelanotid (n=1; 4,5%) oder Placebo (n=2; 9,1%) auftraten. Weitere Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 4-101 verfügbar.

Unter Berücksichtigung von allen Patienten mit BBS mit Behandlung mit Setmelanotid in klinischen Studien (N=64) traten keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge auf (EMA Assessment Report, Tabelle 50 (10)).

Unerwünschte Ereignisse mit Studienabbruch wurden für 3 (6,8%) Patienten mit BBS berichtet, davon 2 (9,1%) bei Behandlung mit Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase in RM-493-023. Ursache für den Abbruch der Studienmedikation waren:

- Anaphylaxie bei einem Patienten mit BBS während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und Behandlung mit Placebo.
- Hitzewallungen, Übelkeit, Übereben und Kopfschmerz bei einem Patienten mit BBS während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und Behandlung mit Placebo.
- Übelkeit und Übereben bei einem Patienten mit BBS während der offenen Behandlungsphase und Behandlung mit Setmelanotid.

In ihrer Gesamtheit waren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen konsistent für beide betrachtete Patientengruppen. Anzumerken ist, dass unerwünschte Ereignisse überwiegend bereits während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase auftraten und dass während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase eine geringfügig höhere Rate an unerwünschten Ereignissen bei Behandlung mit Placebo als bei Behandlung mit Setmelanotid berichtet wurde.

Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse in RM-493-023 bei Patienten mit BBS und BBS oder AS – weitere Untersuchungen

	BBS (N=44)			BBS oder AS (N=52)		
	Placebo kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie	Placebo kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie
SAS Population	Setmelanotid (N=22) n (%)	Placebo (N=22) n (%)	Gesamt (N = 44) n (%)	Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)
TEAEs	21 (95,5)	21 (95,5)	44 (100,0)	26 (96,3)	24 (96,0)	52 (100,0)
Schwerwiegende TEAEs	1 (4,5)	2 (9,1)	3 (6,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Schwerwiegende TEAEs mit Bezug zur Studienmedikation	0	1 (4,5)	1 (2,3)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
TEAE mit Studienabbruch	0	2 (9,1)	3 (6,8)	2 (7,4)	3 (12,0)	6 (11,5)
TEAEs mit Todesfolge	0	0	0	0	0	0
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 52 (26); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 34 (27)						
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE;						

Häufige unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$ für Patienten mit BBS (N=44) und BBS oder AS (N=52) während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und der gesamten Studiendauer von 66 Wochen sind zusammenfassend in Tabelle 4-99 dargestellt. Häufigstes unerwünschtes Ereignis war Hyperpigmentierung der Haut bei 26 (59,1%) bzw. 33 (63,5%) der Patienten mit BBS bzw. BBS oder AS, das ausschließlich bei Behandlung mit Setmelanotid auftrat. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle mit Erythema bei 23 (52,3%) der Patienten mit BBS während der gesamten Studie und 10 (45,5%) bzw. 11 (50,0%) Patienten bei Behandlung mit Setmelanotid bzw. Placebo während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase. Übelkeit und Erbrechen wurde für 16 (36,4%) und 13 (29,5%) der Patienten berichtet. Angaben zu weiteren unerwünschten Ereignissen $\geq 10\%$ sind in Tabelle 4-99 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-99: Unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$ nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS und BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

	BBS (N=44)			BBS oder AS (N=52)		
	Placebo kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie	Placebo kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie
SAS Population ¹	Setmelanotid (N=22) n (%)	Placebo (N=22) n (%)	Gesamt (N = 44) n (%)	Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)
Patienten mit mind. einem TEAE	21 (95,5)	21 (95,5)	44 (100)	24 (88,9)	22 (88,0)	52 (100,0)
Hyperpigmentierung der Haut	13 (59,1)	0	26 (59,1)	17 (63,0)	0	33 (63,5)
Erythema an Injektionsstelle	10 (45,5)	11 (50,0)	23 (52,3)	12 (44,4)	11 (44,0)	26 (50,0)
Pruritus an Injektionsstelle	7 (31,8)	9 (40,9)	18 (40,9)	6 (22,2)	9 (36,0)	20 (38,5)
Bluterguss an Injektionsstelle	6 (27,3)	9 (40,9)	18 (40,9)	7 (25,9)	10 (40,0)	18 (34,6)
Übelkeit	5 (22,7)	6 (27,3)	16 (36,4)	4 (14,8)	4 (16,0)	19 (36,5)
Schmerzen an Injektionsstelle	3 (13,6)	7 (31,8)	13 (29,5)	3 (11,1)	8 (32,0)	14 (26,9)
Erbrechen	6 (27,3)	0	13 (29,5)	3 (11,1)	0	14 (26,9)
Induration an Injektionsstelle	5 (22,7)	4 (18,2)	13 (29,5)	6 (22,2)	4 (16,0)	14 (26,9)
Diarrhoe	2 (9,1)	1 (4,5)	10 (22,7)	3 (11,1)	3 (12,0)	10 (19,2)
Kopfschmerzen	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (25,0)	1 (3,7)	4 (16,0)	12 (23,1)
Ödem an Injektionsstelle	2 (9,1)	1 (4,5)	6 (13,6)	4 (14,8)	2 (8,0)	6 (11,5)
Pigmentnävus	1 (4,5)	0	6 (13,6)	3 (11,1)	3 (12,0)	6 (11,5)
Blutung an Injektionsstelle	3 (13,6)	2 (9,1)	6 (13,6)	4 (14,8)	2 (8,0)	6 (11,5)
Spontane Peniserektion	1 (4,5)	0	5 (11,4)	3 (11,1)	2 (8,0)	5 (9,6)
Fatigue	0	2 (9,1)	5 (11,4)	1 (3,7)	4 (16,0)	6 (11,5)

Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 54, Tabelle 55 (26); Report RM-493-023 (Patienten mit BBS), Tabelle 34 (27)
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE
¹ Ereignisse mit Häufigkeit $\geq 10,0\%$ während der gesamten Studie für Patienten mit BBS

In ihrer Gesamtheit waren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen $\geq 10\%$ bei Patienten mit BBS (N=44) konsistent mit den entsprechenden Ergebnissen zum Endpunkt für Patienten mit BBS oder AS (N=52). Auch bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten die zunächst in den Placebo- oder den Setmelanotid-Behandlungsarm randomisiert wurden. Auch unterschied sich das berichtete Sicherheits- und Verträglichkeits-Profil mit unerwünschten Ereignissen $\geq 10\%$ für Patienten mit BBS und Behandlung mit Setmelanotid nicht von anderen klinischen Studien zur Untersuchung von Patienten mit anderen genetischen Formen von Adipositas wie bereits in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas diskutiert wurde.

Tabelle 4-100: Schwere und moderate unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS oder AS (N=52)						
SAS Population ¹	Placebo kontrollierte Behandlungsphase			Gesamte Studie		
	Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)	Setmelanotid → Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo → Setmelanotid (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)
Patienten mit mind. einem schweren TEAE	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Erkrankr. des Blutes und des Lymphsystem	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Anämie	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Augenerkrankungen	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Blindheit	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Anaphylaktische Reaktion	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Suizidgedanken	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Patienten mit mind. einem moderaten TEAE	6 (22,2)	6 (24,0)	12 (23,1)	10 (37,0)	11 (44,0)	21 (40,4)
Augenerkrankungen	0	0	0	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Augentrockenheit	0	0	0	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)
Depression	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Sexuell unangemessenes Verhalten	0	0	0	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Erkr. der Haut und Unterhautzellgewebe	3 (11,1)	2 (8,0)	5 (9,6)	3 (11,1)	4 (16,0)	7 (13,5)
Haut-Hyperpigmentierung	2 (7,4)	0	2 (3,8)	2 (7,4)	2 (8,0)	4 (7,7)
Akne	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Trockene Haut	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Hidradentis	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Pruritus	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Psoriasis	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Gastrointestinal disorders	1 (3,7)	3 (12,0)	4 (7,7)			
Übelkeit	0	3 (12,0)	3 (5,8)	1 (3,7)	4 (16,0)	4 (9,6)
Schmerzen im Unterleib	0	0	0	0	2 (8,0)	2 (3,8)
Schmerzen im Oberbauch	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	2 (8,0)	2 (3,8)
Übergeben	1 (3,7)	9	1 (1,9)	1 (3,7)	3 (12,0)	4 (7,7)
Diarrhoe	0	0	0	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)	1 (3,7)	3 (12,0)	4 (7,7)
Bakterielle Bronchitis	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Ohrenentzündung	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Sinus pilosidans	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Harnwegsinfekt	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Ödem im Gesicht	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Schmerzen an Injektionsstelle	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)

	BBS oder AS (N=52)					
Asthenia	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Kopfschmerz	0	1 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)
Schlafsucht	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Hyperästhesie	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	2 (7,4)	1 (4,0)	3 (5,8)
Husten	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Verstopfung der Nase	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Oropharyngealer Schmerz	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Rhinorrhoe	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Hyperkapnie	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Gefäßerkrankungen	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)
Hot flush	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Bluthochdruck	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Herzerkrankungen	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Bradykardie	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Verstauchung der Bänder	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Reduzierter Appetit	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Melanozytischer Nävus	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 57, Tabelle 58 (26)						
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE						

Die Häufigkeit von schweren und moderaten unerwünschten Ereignissen während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer ist in Tabelle 4-100 dargestellt. Die Darstellung erfolgte für die SAS Population unter Berücksichtigung von allen Patienten mit BBS (N=44) oder AS (N=8) der Studie RM-493-023.

Unerwünschte Ereignisse mit moderatem Schweregrad traten während der gesamten Studie bei 21 (40,4%) der eingeschlossenen Patienten auf, davon bei jeweils 6 Patienten während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bei Behandlung mit Setmelanotid oder Placebo. Hierbei entfielen 7 (13,5%) auf Erkrankungen der Haut und Unterhaut, davon 4 (7,7%) auf Hyperpigmentierung, zwei (3,8%) auf psychiatrische Erkrankungen, davon jeweils ein Ereignis (1,9%) auf Depression bei Behandlung mit Placebo während der doppel-blinden Behandlungsphase und sexuell unangemessenes Verhalten während der offenen Behandlungsphase sowie einen Patient (1,9%) mit melanozytischem Nävus während der offenen Behandlungsphase.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten während der gesamten Studie bei drei Patienten auf, davon einem Patient (3,7%) während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und

Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm und zwei Patienten (8,0%) während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm.

Die Häufigkeit und Verteilung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in RM-493-023 ist in Tabelle 4-101 für Patienten mit BBS oder AS (N=52) für beide Behandlungsphasen dargestellt. Insgesamt traten im Verlauf der Studie RM-493-023 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) bei 3 (5,8%) Patienten mit insgesamt 5 Ereignissen auf, die sich wie folgt verteilen:

Ein Patient mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm mit:

- Anämie (n=1)

Zwei Patienten mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm mit:

- Blindheit (n=1)
- Anaphylaktische Reaktion (n=1)
- Suizidale Gedanken (n=2)

Das berichtete SAE Anämie stand in Zusammenhang mit einer gynäkologischen Blutung, blieb nach erfolgter Hospitalisierung und Behandlung ohne Folgen, die Patientin beendete jedoch die Teilnahme an der Studie. Für die aufgetretene anaphylaktische Reaktion bestand nach Auffassung des Prüfarztes ein Bezug zur Studienmedikation, das Ereignis trat bei Behandlung mit Placebo auf und blieb nach erfolgter Hospitalisierung und medikamentöser Behandlung ohne Folgen. Das SAE Blindheit bei einem Patient konnte nicht erfolgreich behandelt werden, führte zu suizidalen Gedanken als weiteren SAE und trat bei Behandlung mit Placebo auf. Der betroffene Patient äußerte suizidale Gedanken zu Freunden, die von korrespondierenden Angaben im C-SSRS Fragebogen bestätigt wurden. Zur weiteren Unterstützung erhielt der betroffene Patient die Telefonnummer einer Krisen-Hotline die jedoch nicht in Anspruch genommen wurde, das SAE wurde als aufgelöst eingestuft. Der gleiche Patient berichtete einen Monat später erneut über suizidale Gedanken, beide Episoden wurden ohne Änderung der Studienmedikation aufgelöst und waren ohne Bezug zur Studienmedikation.

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für Patienten mit BBS (N=44) oder AS (N=8) in RM-493-023 sind zusammenfassend in Tabelle 4-102 dargestellt. Insgesamt brachen 6 (11,5%) Patienten die klinische Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignis vorzeitig ab, davon 3 (6,8%) Patienten mit BBS.

Tabelle 4-101: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS oder AS (N=52)						
SAS Population ¹	Placebo kontrollierte Behandlungsphase			Gesamte Studie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)	Setmelanotid → Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo → Setmelanotid (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)
Patienten mit mind. einem schwerwiegenden TEAE	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)	2 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Erkr. des Blutes und des Lymphsystem	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Anämie	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Augenerkrankungen	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Blindheit	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Anaphylaktische Reaktion	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Suizidale Gedanken	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 59, Tabelle 60 (26)						
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE						

Tabelle 4-102: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS oder AS in RM-493-023 – weitere Untersuchungen

BBS oder AS (N=52)						
TEAE mit Abbruch Studienmedikation	Placebo kontrollierte Behandlungsphase			Gesamte Studie		
	Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)	Setmelanotid → Setmelanotid (N=27) n (%)	Placebo → Setmelanotid (N=25) n (%)	Gesamt (N = 52) n (%)
SAS Population¹						
Patienten mit Abbruch Studienmedikation aufgrund mindestens einem TEAE	2 (7,4)	3 (12,0)	5 (9,6)	2 (7,4)	4 (16,0)	6 (11,5)
Gastrointestinal disorders	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Übelkeit	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Übergeben	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	2 (8,0)	3 (5,8)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Eye disorder	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Ocular Hyperaemia	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
General disorder and administration site	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Face oedema	1 (3,7)	0	1 (1,9)	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Immune system disorder	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Anaphylactic reaction	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Nervous system disorders	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Headache	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Skin and subcutaneous disorders	0	1 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,7)	1 (4,0)	2 (3,8)
Acne	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Hidradenitis	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Skin hyperpigmentation	0	0	0	1 (3,7)	0	1 (1,9)
Vascular disorders	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Hot Flush	0	1 (4,0)	1 (1,9)	0	1 (4,0)	1 (1,9)
Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 61, Tabelle 62 (26)						
SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE						

Im Studienprotokoll der Studie RM-493-023 waren keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert. Auf Basis der vorliegenden Daten aus Phase 2 Studien mit Patienten mit BBS oder AS und Daten für weitere untersuchte Anwendungsgebiete für Setmelanotid wurde eine detaillierte Evaluation von folgenden unerwünschten Ereignissen vorgenommen:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Depression
- Hyperpigmentierung
- Gastrointestinale Ereignisse
- Sexuelle Ereignisse

Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 4-103 und im Detail in den Tabellen 51 bis 55 des EMA Assessment Reports für Setmelanotid dargestellt (10)

Tabelle 4-103: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Systemorganklassen bei Patienten mit BBS und Behandlung mit Setmelanotid – weitere Untersuchungen

Kategorie	Pat. mit BBS ¹ (N=53) n (%)
Hyperpigmentierung	38 (71,7)
Sexuelle Ereignisse	8 (15,1)
Depression	2 (3,8)
Gastrointestinale Ereignisse	34 (64,2)
Reaktionen an der Injektionsstelle	34 (64,2)
Quelle: EMA Assessment Report, Tabellen 51-55 (10) SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE	

Hyperpigmentierung

Hyperpigmentierung trat bei Behandlung mit Setmelanotid auf und war aufgrund des molekularen Wirkmechanismus (Stimulation des MC1-Rezeptors) zu erwarten und trat ausschließlich bei Behandlung mit Setmelanotid auf. Eine dunkle Verfärbung der Haut wurde bei 35 (63%) der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Diese Wirkung trat in der Regel innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf, hielt während der Behandlung an und verschwand nach Absetzen der Behandlung.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle vergleichbar häufig bei Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid oder den Placebo-Behandlungsarm auf. Hieraus lässt sich ableiten, dass die berichteten Ereignisse nicht mit der Verabreichung von Setmelanotid sondern mit der Injektion selbst assoziiert waren. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 34 (64,2%) der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Rötungen (39,6 %), Juckreiz (35,8 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (28,3 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (20,8 %). Diese Reaktionen waren im Allgemeinen leicht und von kurzer Dauer, verschlimmerten sich nicht und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Sexuelle Ereignisse

Spontane oder verstärkte Peniserektionen wurden bei 8 (15,1%) der mit Setmelanotid behandelten männlichen Patienten berichtet. Acht Patienten berichteten von spontanen Peniserektionen, ein Patient von Störungen der sexuellen Erregung und ein Patient von gesteigertem sexuellen Verlangen. Es wurden keine verlängerten (länger als 4 Stunden) oder schmerzvolle Erektionen berichtet, die eine dringende Beurteilung durch einen Arzt erfordern würden. Bei weiblichen Patienten traten keine sexuellen Ereignisse von Interesse während der

Studie auf. Eine Patientin berichtete von Brustspannungen und vaginalem Ausfluss während der offenen Behandlungsphase der Studie.

Depression

Depressive Ereignisse bei Patienten mit BBS und Behandlung mit Setmelanotid wurden für 2 (3,8%) Patienten berichtet, davon ein Patient mit suizidalen Gedanken. Aus den Antworten des C-SSRS und PHQ-9 resultierte kein Nachweis für einen Anstieg der Suizidalität im Anwendungsgebiet in Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation.

Gastrointestinale Ereignisse

Übelkeit und Erbrechen wurden bei jeweils 17 (31 %) der mit Setmelanotid behandelten Personen berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (während des ersten Monats) auf, waren leichter Natur und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keinen Einfluss auf die Einhaltung der empfohlenen täglichen Injektionen

Immunogenität

Aufgrund der potenziellen immunogenen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Proteine oder Peptide enthalten, können Patienten nach der Behandlung mit Setmelanotid Antikörper bilden. Es wurde kein schneller Abfall der Setmelanotid-Konzentrationen beobachtet, der auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen Arzneimittel hinweisen würde. In klinischen Studien (RM-493-012 und RM-493-015) betrug der Prozentsatz der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel, die positiv auf Antikörper gegen Setmelanotid getestet wurden, 68 % (19 von 28) und der Prozentsatz derjenigen, die negativ getestet wurden, 32 %. Die Tatsache, dass im Bestätigungstest 68 % der Patienten positiv auf Antikörper gegen Setmelanotid reagierten, ist kein ausreichender Beweis für Antikörper gegen Setmelanotid. Bei etwa 13 % der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit LEPR-Mangel (3 Patienten) wurden Antikörper gegen alpha-MSH nachgewiesen, die als niedrige Titer und nicht-persistent eingestuft wurden. Von diesen 3 Patienten (13 %) wurden 2 nach der Behandlung mit IMCIVREE und 1 Patient vor der Behandlung positiv getestet. Bei keinem der Patienten mit POMC-Mangel wurde das Vorhandensein von Antikörpern gegen alpha-MSH bestätigt. Ein pädiatrischer Patient ≥ 12 Jahre mit BSS wies positive Antikörper gegen Setmelanotid mit einem sehr niedrigen Titer auf.

In der Studie RM-493-023 wurden 169 Proben von 48 Patienten auf Antikörper getestet (10). Von diesen erfolgte für einen pädiatrischen Patienten ein positiver Antikörpernachweis, jedoch mit niedrigem Titer. Dieser Patient zeigte eine deutliche Reduktion des Körpergewichtes und des BMI-z bei Behandlung mit Setmelanotid ohne Auftreten von moderaten oder schweren unerwünschten Ereignissen.

C-SSRS und PHQ-9

Im Rahmen der Studie RM-493-023 wurden der PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) zur Untersuchung der Depressivität und der Columbia-Suicide Severity Rating Scale zur Untersuchung der Suizidalität der eingeschlossenen Patienten eingesetzt (CSR RM-493-023, Abschnitt 9.5.5.7 (26)).

Im Verlauf der Studie RM-493-023 konnte kein Anstieg einer Suizidneigung der untersuchten Patienten oder Anstieg von Depressivität in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Setmelanotid festgestellt werden (CSR RM-493-023, Abschnitt 12.5.3 (26)).

RM-493-022 (Anschlussstudie)

Unerwünschte Ereignisse in der Anschlussstudie RM-493-022 für Patienten mit BBS der Responderanalyse (N=30) sind in Tabelle 4-103 dargestellt. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse berücksichtigte den gesamten Behandlungszeitraum ab Baseline der Indexstudie. Alle Patienten (100,0%) berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Bezug zur Studienmedikation Setmelanotid, für 3 Patienten (10,0%) wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, für die jedoch kein Bezug zur Studienbehandlung bestand. Für einen Patienten (3,3%) führte ein unerwünschtes Ereignis (auditorische Halluzinationen) zu Studienausschluss, ein Bezug zur Studienmedikation wurde als unwahrscheinlich bewertet.

Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Behandlungszeit mit Setmelanotid - weitere Untersuchungen

RM-493-022	
Kategorie	Responder¹ (N=30) n (%)
UEs	30 (100,0)
UE mit Bezug zur Studienmedikation	30 (100,0)
Schwerwiegende UE	3 (10,0)
Schwerwiegende UE mit Bezug zur Studienmedikation	0
UE mit Studienabbruch	1 (3,3)
UE mit Todesfolge	0
Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS); Tabelle 7 (35)	
¹ Patienten mit BBS in der Anschlussstudie und Einschluss in die Responder-Analyse.	

Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse $\geq 30\%$ während der gesamten Behandlungszeit mit Setmelanotid – weitere Untersuchungen

RM-493-023 und RM-493-022	
Unerwünschtes Ereignis	Responder¹ (N=30) n (%)
Pruritus an Injektionsstelle	22 (73,3)
Erythema an Injektionsstelle	21 (70,0)
Hyperpigmentierung der Haut	20 (66,7)
Bluterguss an Injektionsstelle	16 (53,3)
Induration an Injektionsstelle	14 (46,7)
Schmerzen an Injektionsstelle	14 (46,7)
Ödem an Injektionsstelle	10 (33,3)
Übelkeit	10 (33,3)
Übergeben	10 (33,3)
Kopfschmerz	9 (30,0)

Quelle: Report RM-493-022 (Patienten mit BBS); Tabelle 8 (35)

¹ Berücksichtigt wurden alle unerwünschten Ereignisse $\geq 30\%$ bei Patienten mit BBS seit Einschluss in die Indexstudie und Berücksichtigung in der Responder Analyse.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse $\geq 30\%$ für Patienten mit BBS der Responderanalyse (N=30) seit Beginn der jeweiligen Indexstudie waren unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Injektionsstelle, insbesondere Pruritus (73,3%), Erythema (70,0%), Bluterguss (53,3%), Induration (46,7%), Schmerzen (46,7%) und Ödem (33,3%). Übelkeit und Übergeben wurde für jeweils 10 Patienten (33,3%) berichtet, Kopfschmerz für 9 (30,0%). Hyperpigmentierung der Haut trat bei 20 (66,7%) der Patienten auf. Bei der für 20 Patienten berichtete Hyperpigmentierung der Haut war eine Bindung von Setmelanotid an den Melanocortin-1 Rezeptor die Ursache, die jedoch nicht zu einer Stimulation der zellulären Proliferation führte. Auch war Setmelanotid in keiner klinischen Studie mit einem Auftreten von Melanomen assoziiert. Das in Tabelle 4-104 für Setmelanotid berichtete UE-Profil war vergleichbar mit anderen klinischen Studien mit Setmelanotid zur Untersuchung von Patienten mit anderen seltenen genetischen Erkrankungen des MC4R Signalweges. Zusammenfassend sprechen die vorgelegten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotid für eine dauerhafte Anwendung von Setmelanotid bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit BBS.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In die Zulassungsstudie RM-493-023 wurden insgesamt 52 Patienten eingeschlossen, davon 44 Patienten mit BBS und 8 Patienten mit AS. Während der vorliegende finale klinische Studienbericht von 24. August 2021 (26) vorwiegend kombinierte Analysen von beiden Patientengruppen berücksichtigte, wurden Ergebnisse zu Patienten mit BBS in einer post-hoc Analyse vorgelegt und in einem separaten Bericht vom 9. November 2022 zusammenfassend vorgelegt (27). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-244) hat der G-BA bestimmt, dass in Modul 4 ausschließlich Evidenz zum zugelassenen Anwendungsgebiet BBS vorzulegen ist. Der pharmazeutische Unternehmer ist dieser Vorgabe gefolgt und stellt in Modul 4 die verfügbare Evidenz für das Anwendungsgebiet BBS in der Zulassungsstudie RM-493-023 dar.

In Übereinstimmung mit den präspezifizierten Analysen erfolgte die Darstellung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid unter Berücksichtigung von präspezifizierten Patienten-Kohorten und Patienten-Populationen.

Patienten-Kohorten:

- Pivotal Kohorte: primäre Analyse in der Zulassungsstudie RM-493-023. Entsprechend der Zulassungs-Kohorte und wurde daher in Modul 4 zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid berücksichtigt.
- Pivotal + supplement Kohorte (Gesamt): kombinierte Darstellung von Patienten der pivotalen Kohorte und Patienten der Supplement Kohorte welche zum Zweck der ergänzenden Datengewinnung in RM-493-023 eingeschlossen wurden.
- Supplement Kohorte: keine Darstellung in Modul 4, verfügbar im Studienbericht und der tabellarischen Darstellung der Studienergebnisse.

Patienten-Populationen:

- FAS-Population: berücksichtigte alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (unabhängig vom Alter) mit mindestens einer Verabreichung von Setmelanotid und verfügbaren Daten zur Baseline (ATB) der offenen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer.
- PCS-Population: berücksichtigte alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (unabhängig vom Alter) mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zur Baseline (PCPB) der doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.

- SAS-Population: berücksichtigte alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit mindestens einer Gabe von Studienmedikation (Setmelanotid oder Placebo).

Altersgruppen:

- Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre: entspricht der präspezifizierten Altersgruppe zur Analyse des primären Endpunktes und von allen wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkten.
- Patienten mit BBS ≥ 16 Jahre
- Patienten mit BBS ≥ 18 Jahre.
- Patienten mit BBS < 18 Jahre.

Die Darstellung von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Patienten mit BBS in der Anschlussstudie RM-493-022 erfolgte auf Basis einer definierten Responder-Analyse, welche Patienten berücksichtigte, die zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) der Indexstudie eine klinische relevante Verbesserung des Körpergewichtes (≥ 18 Jahre) oder des BMI-z (< 18 Jahre) zeigten (28). Da auch Patienten ohne entsprechende klinisch relevante Verbesserung in die Anschlussstudie aufgenommen wurden (Einschätzung Prüfarzt), entsprach die vorgelegte Responder-Analyse mit 30 Patienten formal einer Subgruppenanalyse von allen 42 Patienten mit BBS in der Anschlussstudie.

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

4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien- bezeichnung	Berücksichtigte Studien und Untersuchungen			
	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
RM-493-023	ja (26-28)	ja (23, 24)	ja (41-44, 46)	nein
RM-493-022	ja (35, 36)	ja (32, 33)	nein	nein
Die Informationen zu den berücksichtigten Studien und Untersuchungen bilden den Status vom 1. März 2023 ab.				

Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen sind die Zulassungsstudie mit der Bezeichnung RM-493-023 sowie die Anschlussstudie RM-493-022 welche Patienten aus den Indexstudien RM-493-023 und RM-493-014 einschloss. Für alle berücksichtigten Studien waren die klinischen Studienreports, Auszüge aus Studienregistern sowie Publikationen (Vollpublikation, Abstract) verfügbar.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für das Anwendungsgebiet BBS wurden der Zulassungsstudie RM-493-023 entnommen. Als ergänzende Evidenz wurden die Ergebnisse der interventionellen Anschlussstudie RM-493-022 berücksichtigt, welche Patienten einschloss, die die Zulassungsstudie erfolgreich beendet hatten.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid in RM-493-023 wurde die offene, einarmige Behandlungsphase mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer herangezogen. Gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) handelte es sich bei der offenen Behandlungsphase um den Evidenzgrad IV "Fallserien und andere nicht vergleichende Studien". Im Gegensatz hierzu entspricht die als ergänzende Evidenz in Modul 4 berichtete

randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer dem Evidenzgrad Ib (randomisiert, kontrollierte klinische Studie).

Tabelle 4-7 stellt die Ergebnisse einer umfassenden systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zu allen klinischen Studien im Anwendungsgebiet BBS dar. Diese Suche umfasste das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig vom Alter der betroffenen Patienten und war hinsichtlich der zu berücksichtigten Studientypen und Behandlungen nicht eingeschränkt. Für das Anwendungsgebiet BBS wurden in der medizinischen Literatur keine interventionellen Studien mit BSC oder sonstigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen identifiziert, die einen adjustierten indirekten Vergleich oder historischen Vergleich versus Setmelanotid unterstützen würden. Die identifizierten Publikationen eigneten sich nicht in Zusammenhang mit der Bewertung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode.

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Zulassungsstudie RM-493-023 handelte es sich um eine klinische Studie mit einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studienphase mit einer Studiendauer von 14 Wochen in Verbindung mit einer offenen, einarmigen Studienphase von 52 Wochen Dauer. Hieraus resultierte für beide Studienphasen ein unterschiedliches Verzerrungspotential auf Studienebene. Entsprechend den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) (4) resultierte für die doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Hievon abweichend wurde für die offene, einarmige Behandlungsphase ein hohes Verzerrungspotential bestimmt. Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-E und Anhang 4-F im Detail dokumentiert. Die genaue Begründung der Wahl der vorgelegten Unterlagen ist in Abschnitt 4.3.2 beschrieben.

Für eine Bewertung der Studienqualität werden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

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

Betrachtet man die Zulassungsstudie mittels dieser Prüfkriterien, so wird deutlich, dass die doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase und die offene Behandlungsphase die vorgenannten Kriterien erfüllen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

In der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Anschlussstudie RM-493-022 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Setmelanotid wurden die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Körpergewicht, BMI/BMI-z, Hüftumfang, Hunger sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht und dargestellt. Die berücksichtigten Endpunkte sind in der klinischen Forschung etablierte Parameter zur Untersuchung von Adipositas unterschiedlicher Genese und wurden in gültigen Behandlungsleitlinien als patientenrelevant eingestuft. Weiterhin hat der G-BA in Zusammenhang mit der Nutzenbewertung für Setmelanotid für das vergleichbare Anwendungsgebiet POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas vom 1. Dezember 2022 die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z und Hüftumfang als valide und patientenrelevant eingestuft.

Der patientenrelevante Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde für beide klinische Studien für die Sicherheitspopulation untersucht und dargestellt. Die berücksichtigten Endpunkte sind in der klinischen Forschung etablierte Parameter zur Untersuchung von Adipositas unterschiedlicher Genese und werden in gültigen Behandlungsleitlinien als patientenrelevant eingestuft.

Abschließend weist der pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass die Prävalenz von BBS sehr gering ist, wodurch die Möglichkeiten der Generierung von Evidenz stark eingeschränkt sind.

Vergleichende Bewertung

Für Setmelanotid hat der G-BA Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ohne dies zu präzisieren. Im Anwendungsgebiet BBS konnten keine medikamentösen Therapien mit Zulassung im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Ebenso konnten keine zweckmäßigen nicht-medikamentösen Therapien im Anwendungsgebiet identifiziert werden, die als BSC in Frage kommen. Auf Basis des bestehenden Zulassungsstatus ist Setmelanotid für alle zugelassenen Patientengruppen als therapeutischer Solist im Anwendungsgebiet einzuordnen.

Zur weiteren Bestimmung von BSC und Einordnung der Wirksamkeit und Sicherheit im betrachteten Anwendungsgebiet wurde eine bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern durchgeführt. Diese Recherche war hinsichtlich des Studientyps, der Studiendauer und der verabreichten Therapie (inkl. keine verabreichte Therapie) nicht eingeschränkt. Für das Anwendungsgebiet beschränkte sich die identifizierte Literatur auf Einzelfallberichte, die gemäß der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) der Evidenzstufe V einzuordnen sind. Hervorzuheben ist das völlige Fehlen von interventionellen Studien im Anwendungsgebiet. Die identifizierten Studien und Publikationen untersuchten die Genetik, Epidemiologie und symptomatische Ausprägung von BBS, nicht jedoch die Wirksamkeit und Sicherheit von möglichen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen im Anwendungsgebiet. Auch schließt das Fehlen von aussagefähigen Daten zu derzeitigen Behandlungen oder unterstützenden Maßnahmen die sinnvolle Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs oder eines historischen Vergleichs aus. In ihrer Gesamtheit bestätigten

die Ergebnisse der Recherche die Einordnung von Setmelanotid als absoluten therapeutischen Solisten im Anwendungsgebiet.

Berücksichtigt man weiterhin Einschränkungen für pädiatrische klinische Studien, die sich aus der EG Kinderverordnung 1901/2006 ergeben, besteht aufgrund von fehlenden Vergleichstherapien mit Zulassung im Anwendungsgebiet grundsätzlich keine Möglichkeit für die Durchführung von Studien einer höheren Evidenzstufe. Vergleichende klinische Studien sind daher nicht sinnvoll durchführbar und somit weder ethisch zulässig noch im Interesse der betroffenen Patienten. Zusammenfassend lässt sich vor dem Hintergrund der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet, sonstigen fehlenden zugelassenen oder zweckmäßigen Behandlungen und der bisherigen sehr schlechten Evidenzlage im Anwendungsgebiet feststellen, dass die vorgelegte Evidenz der “bestmöglichen Evidenz“ bzw. der “höchstmöglichen Evidenz“ im Anwendungsgebiet entspricht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Setmelanotid (Imcivree™) ist das erste in klinischen Studien untersuchte, von der Europäischen Kommission zugelassene und in Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Behandlung von sehr seltenen, genetisch bedingten Formen von Adipositas und Hunger inklusive POMC-, (inkl PCSK1-) oder LEPR-Mangel und BBS. Mit Setmelanotid wird für die betroffenen Patienten erstmals eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie verfügbar, die es erlaubt, die schwerwiegende Adipositas und den zugrundeliegenden Hunger effektiv und langandauernd zu behandeln. Mit der Zulassungserweiterung steht mit Setmelanotid nun erstmals eine Behandlung von Patienten ≥ 6 Jahre mit BBS zur Verfügung, die es den behandelnden Ärzten erlaubt, die betroffenen Patienten zielgerichtet zu behandeln. In diesem Sinne ist Setmelanotid eine bedeutende medizinische Innovation, da die betroffenen Patienten bisher lediglich allgemeine und unspezifische psycho-soziale Unterstützung und Verhaltenstherapie erhielten, deren Wirksamkeit und Sicherheit im betrachteten Anwendungsgebiet weder untersucht noch erwiesen ist.

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

Mit den interventionellen Studien RM-493-022 (Zulassungsstudie) und der Anschlussstudie RM-493-022 (Anschlussstudie) wurden erstmals aussagefähige, in kontrollierten klinischen Studien erhobene Langzeitdaten im Anwendungsgebiet BBS für Kinder, Heranwachsende und Erwachsene vorgelegt. Die beiden in der Nutzenbewertung berücksichtigte Studien bzw. Studienphasen waren offene, prospektive und einarmige Behandlungsphasen mit einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren. Als ergänzende Evidenz wurde eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer berücksichtigt. Die in den Studien berücksichtigten Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hüftumfang, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind etablierte patienten-relevante Endpunkte, welche eine aussagefähige und klinisch relevante Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid erlauben.

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen von Setmelanotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ergibt sich in erster Linie aus den Ergebnissen für die Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Zulassungsstudie RM-493-023 sowie der Anschlussstudie RM-493-022. Zu beachten ist, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sinnvoll bestimmt werden kann.

Vor diesem Hintergrund ist feststellen, dass die verfügbaren Studien für den Wirkstoff Setmelanotid eine valide Evidenzbasis zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid darstellen. Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers wurden im vorliegenden Dossier Studienergebnisse dargestellt, die eine fundierte Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid erlauben. Die vorgenannten Einschränkungen lassen die Durchführung von Studien höherer Evidenzstufe weder als ethisch zulässig und im Interesse von pädiatrischen Patienten noch sinnvoll und durchführbar erscheinen. Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sind somit in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus der Nutzenbewertung formal als Evidenzstufe IV einzustufen, entsprechen

aber gleichzeitig der “bestmöglichen Evidenz“ bzw. der “höchstmöglichen Evidenz“ im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen von Setmelanotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ergibt sich aus den vorgelegten Ergebnissen für die Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Zulassungsstudie RM-493-023 sowie der Anschlussstudie RM-493-022.

Weiterhin berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer, dass Setmelanotid ein therapeutischer Solist im Anwendungsgebiet ist und das völlige Fehlen von Angaben zur Wirksamkeit und Sicherheit von sonstigen Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen in der wissenschaftlichen Literatur. Eine methodisch valide, entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführte Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid ist auf dieser Grundlage grundsätzlich nicht möglich. Die vorgelegte Evidenz entspricht der “bestmöglichen“ bzw. der “höchstmöglichen“ Evidenz“ im Anwendungsgebiet.

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

Unter ergänzender Berücksichtigung von bestehenden formalen Anforderungen des G-BA an eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in Verbindung mit offenen, einarmigen klinischen Studien als verfügbare Evidenz beansprucht der pharmazeutische Unternehmer in der Patientengruppe **Bardet-Biedl Syndrome** einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dieser Einschätzung besonders die kürzlich ergangene identische Entscheidung des G-BA für das Anwendungsgebiet POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas mit der Begründung, dass die vorgelegte Evidenz aus einarmigen interventionellen Studien patientenrelevant ist, die vorgelegten Studien jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erlauben. Da im neuen Anwendungsgebiet BBS die Nutzenbewertung erneut auf der Grundlage einer offenen Behandlungsphase von 52 Wochen mit Behandlung mit Setmelanotid erfolgte, ist zu erwarten, dass bei Anwendung der gleichen formalen Kriterien die vorgelegte Evidenz erneut keinen höheren Zusatznutzen im Anwendungsgebiet unterstützt. Unabhängig hiervon ist der pharmazeutische Unternehmer der Überzeugung, dass Setmelanotid einen wesentlichen Beitrag

zur Behandlung von sehr vulnerablen Patienten mit genetischer Adipositas leistet und die vorgelegte Evidenz der “bestmöglichen“ bzw. der “höchstmöglichen“ Evidenz“ im Anwendungsgebiet entspricht

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab 6 Jahre und Erwachsene mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen, da die verfügbare Evidenz aus der weiteren wissenschaftlichen Literatur im Anwendungsgebiet keinen indirekten Vergleich und keinen historischen Vergleich erlaubt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Setmelanotid zur Behandlung von Patienten mit BBS durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind für Setmelanotid gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Im Fall von Setmelanotid erfolgt die Bewertung basierend auf der Zulassungsstudie RM-493-023 sowie der Anschlussstudie RM-493-022.

Die vorgelegte Zulassungsstudie RM-493-023 war eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte klinische Studie mit einer Studiendauer von 14 Wochen. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte jedoch für die offene Behandlungsphase mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer, da die placebo-kontrollierte Studienphase zu kurz war für eine valide Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

Es lagen Studiendaten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor. Hierzu gehören die Endpunkte Körpergewichts, BMI, BMI-z, Hüftumfang, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die von den Zulassungsbehörden akzeptiert wurden, in der Gesundheitsforschung etabliert sind und vom G-BA in Zusammenhang mit der Nutzenbewertung für Setmelanotid für Patienten mit POMC- (inkl. PCSK1-) oder LEPR-Mangel Adipositas akzeptiert wurden. Die vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind valide und unterstützen eine Bewertung der langandauernden Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid über einen Zeitraum von 36 Monaten.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament (EP). Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 22.01.2000.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of Bardet Biedl syndrome. EMADOC-628903358-1304. 18.12.2019.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan maintenance assessment report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Imcivree (Setmelanotid); Treatment of Bardet-Biedl syndrome. EMA/OD/0000074865. EMADOC-1700519818-890574. 02.09.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 15.12.2022. 07.04.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 03.08.2021.
6. European Commission (EC). Commission implementing decision of 16.7.2021 granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for “Imcivree – setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. C(2021) 5475 final. 16.07.2021.
7. Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung. Stand 15.03.2023.
8. European Commission (EC). Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision (2021)5475 (final) for “Imcivree-Setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. EU/1/21/1564 - EMEA/H/C/005089/II/0002/G.; 02.09.2022.
9. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung.; 23.02.2023.
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. IMCIVREE. International non-proprietary name: Setmelanotide. Procedure No. EMEA/H/C/005089/II/0002/G. EMA/677091/2022. 21.07.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-244. Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Patientinnen und Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). 05.12.2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-244 Setmelanotid. 05.12.2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-244 (Setmelanotid). Oktober 2022. 05.12.2022.

14. Evidera/PPD. Systematic Literature Review to support EU launch of IMCIVREE for the treatment of Obesity due to Bardet-Biedl Syndrome. Interim Report. Version 2.0 07.04.2023.
15. European Medicines Agency (EMA). Rapporteur request for supplementary information. Type II Variation. BBS-AS. 2022.
16. European Medicines Agency (EMA). MAA Day 90/180 list of questions. Setmelanotide. 2022.
17. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.5 Clinical Overview. 2022.
18. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.7.1 Summary of biopharmaceutical studies and associated analytical methods. 2022.
19. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies. 2022.
20. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.7.3 Addendum to Summary of Clinical Efficacy. 2022.
21. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.7.4 Addendum to Summary of Clinical Safety 2022.
22. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.7.6 List of individual studies.; 2022.
23. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023 (EudraCT: 2018-004058-11). Registereintrag. A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. 2022.
24. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023 (NCT03746522). Registereintrag. Setmelanotide (RM-493), melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Update. 20.07.2021.
25. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023 Synopsis. 24.8.2021.
26. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Final CSR. 24.8.2021.
27. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. BBS Report. Report on the effects of Setmelanotid in patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS) from trial RM-493-023. 9.11.2022.
28. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). Section 14 (Tables). 16.4.2021.
29. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). Section 16 (Listings). 16.4.2021.
30. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Protocol (SP). A Phase 3 trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity. Version 3.1. 13.10.2020.
31. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Statistical Analysis Plan (SAP). A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Document Version 3.1. 20.10.2020.
32. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022 (EudraCT: 2017-005006-35). Registereintrag. Long Term Extension Trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have

completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 2022.

33. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022 (NCT03651765). Registereintrag. Long-term extension trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 15.12.2022.

34. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Synopsis. 10.3.2020.

35. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. BBS Report. Long-term effects of Setmelanotide on weight-related parameters in patients with Bardet-Biedl syndrome. 19.9.2022.

36. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Clinical Study Report (CSR). Tables, listings and figures. Data snapshot. 8.3.2021.

37. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Clinical Study Protocol (SP). Long Term Extension Trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 09.01.2018.

38. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Statistical Analysis Plan (SAP). Long Term Extension Trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 04.04.2019.

39. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Appendix M: Data analyses for all BBS patients enrolled in Study RM-493-022. 2023.

40. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2133-40.

41. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GA, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859-68.

42. Haqq A, Chung W., Dollfus, H., Iqbal, A., Martos-Moreno, G., Poitou, C., Yanovski, J., Malhotra, S., Miller, P., Yuan, G., Forsythe, E., Clement, K., Argente,. Supplement to: Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12).

43. Forsythe E, Haws RM, Argente J, Beales P, Martos-Moreno GA, Dollfus H, et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: phase 3 trial results. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):12.

44. Ervin C, Norcross L, Mallya UG, Fehnel S, Mittleman RS, Webster M, et al. Interview-Based Patient- and Caregiver-Reported Experiences of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in Bardet-Biedl Syndrome. *Adv Ther.* 2023:1-18.

45. Argente J, Clement, K., Dollfus, H., Han, J., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Mittleman, R., Stewart, M., Webster, M., Yanovski, J., Yuan, G., Haws, R. . Phase 3 trial of setmelanotide in participants with bardet-biedl syndrome: placebo-controlled results. *Hormone research in paediatrics.* 2021; Vol. 94: 30-31p. 2021.

46. Haws RM, Gordon, G., Han, J. C., Yanovski, J. A., Yuan, G., Stewart, M. W. . The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alstrom syndrome: Phase 3 trial design. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2021;22.

47. Haws R, Clement, K., Dollfus, H., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Chung, W., Mittleman, R., Stewart, M., Webster, M., Yuan, G., Argente, J. Efficacy and safety of open-label setmelanotide in bardet-biedl syndrome: a phase 3 trial. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2021;29:12.
48. Haws R, Clement, K., Dollfus, H., Freemark, M., Han, J., Haqq, A., Martos-Moreno, G., Webster, M., Stewart, M., Mittleman, R., Yanovski, J., Yuan, G., Argente, J. Efficacy and safety of the melanocortin 4 receptor agonist setmelanotide in obesity due to bardet-biedl syndrome or alstrom syndrome: A phase 3 trial. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021;94 (Suppl 2):91.
49. Forsythe E, Haws, R., Argente, J., Beales, P., Chirila, C., Clement, K., Dollfus, H., Martos-Moreno, G., Gnanasakthy, A., Buckley, B., Mallya, U., Haqq, A. . Quality of life in patients with bardet-biedl syndrome in a setmelanotide phase 3 trial. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2021;29:150.
50. Argente J, Kuhnen, P., Haqq, A. M., Wabitsch, M., Chung, W. K., Van Den Akker, E., Martos-Moreno, G. A., Iqbal, A. M., Forsythe, E., Dubern, B., Malhotra, S., Yuan, G., Touchot, N., Dollfus, H., Farooqi, S., Clement, K. Effect of Setmelanotide Treatment in Children and Adolescents With Proopiomelanocortin (POMC) Deficiency, Leptin Receptor (LEPR) Deficiency, and Bardet-Biedl Syndrome (BBS). *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95 (Supplement 2):74-5.
51. Haws RM, Haqq, A. M., Clement, K. et.al. . Setmelanotide Treatment in Pediatric and Adolescent Patients With Bardet-Biedl Syndrome and Severe Obesity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95 (Supplement 1):118-9.
52. Haqq A, Chung, W., Dollfus, H., Iqbal, A., Martos-Moreno, G., Poitou, C., Yanovski, J., Malhotra, S., Miller, P., Yuan, G., Forsythe, E., Clement, K., Argente,. Exploration of Clinical Improvements Following Setmelanotide in Patients With Bardet-Biedl Syndrome. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2022;30 (Supplement 1):142.
53. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-014 (EudraCT: 2017-000387-14). Registereintrag. Setmelanotid Phase 2 treatment trial in patients with rare genetic disorders of obesity. 27.12.2022.
54. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-014 (NCT03013543). Setmelanotide Phase 2 treatment in patients with rare genetic disorders. . 2022-12-27.
55. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-014. Synopsis. 2022.
56. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-014. Clinical Study Report (CSR). Setmelanotid (RM-493) Phase 2 treatment trial in patients with rare genetic disorders of obesity. Primary clinical study report. 03.02.2020.
57. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-014. Clinical Study Protocol (SP). Setmelanotid (RM-493) Phase 2 treatment trial in patients with rare genetic disorders of obesity. 31.10.2016.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 12.01.2023.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). 20.04.2023.
60. Haws R, Haqq AM., Clément K. et al., . Impact of Setmelanotide Treatment on Lipid Parameters and Vital Signs in Patients With

- Bardet-Biedl Syndrome in a Phase 3 Trial. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(suppl 1):1–266. Abstract-ID: 4882.
61. O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(6):776-83.
 62. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med*. 1989;321(15):1002-9.
 63. Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(4):352-60.
 64. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(6):618-22, 22 e1-5.
 65. Webb MP, Dicks EL, Green JS, Moore SJ, Warden GM, Gamberg JS, et al. Autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome: first-degree relatives have no predisposition to metabolic and renal disorders. *Kidney Int*. 2009;76(2):215-23.
 66. M'Hamdi O, Ouertani I, Maazoul F, Chaabouni-Bouhamed H. Prevalence of Bardet-Biedl syndrome in Tunisia. *J Community Genet*. 2011;2(2):97-9.
 67. Hamlington B, Ivey LE, Brenna E, Biesecker LG, Biesecker BB, Sapp JC. Characterization of Courtesy Stigma Perceived by Parents of Overweight Children with Bardet-Biedl Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140705.
 68. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, Reynolds JC, Turkbey E, Turkbey IB, et al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alstrom Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2707-19.
 69. Saeed S, Arslan M, Manzoor J, Din SM, Janjua QM, Ayesha H, et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. *Diabetes*. 2020;69(7):1424-38.
 70. Forsythe E, Mallya, U. G., Yang, M. et.al. The Multifaceted Burden Experienced by Caregivers of Individuals With Bardet-Biedl Syndrome: Findings from the CARE-BBS Study. *Hormone Research in Paediatrics*. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95 (Supplement) 2:50.
 71. Forsythe E, Mallya, U. G., Yang, M. et.al. . Caregiver Burden in Bardet-Biedl Syndrome: a Survey of Obesity and Hyperphagia Impacts. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95 (Supplement 2):104-5.
 72. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-033 (EudraCT: 2021-004167-27). Registereintrag. A phase 3 multi-center one-year, open-label study of setmelanotide in paediatric patients aged 2 to < 6 years of age with rare genetic causes of obesity. 2022.
 73. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-033 (NCT04966741). Registereintrag. Setmelanotide in pediatric patients with rare genetic diseases of obesity. 15.12.2022.
 74. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-036 (NCT05183802): An expanded access protocol for setmelanotide for treatment of Bardet-Biedl Syndrome. 10.08.2022.
 75. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-037 (EudraCT 2021-004597-65). A phase 3, randomized, double-blind trial of two formulations of setmelanotide (daily and weekly) with a crossover to open-label once weekly setmelanotide in patients with specific gene defects in ... 2022.

76. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-037 (NCT05194124): Phase 3 crossover trial of two formulations of setmelanotid in patients with specific gene defects in the MC4R pathway. 28.12.2022.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzgebung (SGB V) Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). 01.12.2022.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzgebung (SGB V). Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). 1.12.2022.
79. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014. 23.06.2016.
80. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft Guidance. Feb. 2007.
81. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-57.
82. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte (S-3-) Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 050-002. 08.2019.
83. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013.
84. World Health Organization (WHO). Body Mass Index - BMI. 2022.
85. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG). Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). BMI4KIDS Rechner. 2022.
86. World Health Organization (WHO). Body mass calculator. 2022.
87. World Health Organization (WHO). BMI-for age (5-19 years). 2022.
88. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy weight, nutrition, and physical activity. Adult BMI calculator. 2022.
89. Kurth B-M und Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2007; 50, 736-743.
90. Schienkiewitz A BA-K, Damerow S et al. . Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittsergebnisse aus KIGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring.* 2018;3:16-23.
91. Mensink GBM SA, Haftenberger M,. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:786-94.
92. Kromeyer-Hauschild K WM, Kunze D et al. . Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde.* 2001;149:807-18.
93. Medical Research Council (MRC). Percentiles and Z-scores. DAPA measurement toolkit. 2022.

94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics. Clinical Growth Charts. 2022.
95. De Onis. World Health Organization Reference Curves. In: Frelut ML (Ed). The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. 2015.
96. Kromeyer-Hauschild K. Definition, Anthropometrie und deutsche Referenzwerte für BMI, Körperumfänge, Hautfalten und Fettmasse. In: Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Herausgeber: Wabitsch M, Hebebrand J, Kiess W, Reinehr T, Wiegand S. . Wabitsch M HJ, Kiess W, Reinehr T, Wiegand S, editor. Springer2022.
97. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Dossier of evidence supporting the use of the daily hunger questionnaire to evaluate hunger among patients with rare genetic disorders of obesity. 2017.
98. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 12. 2009.
99. 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):157-71.
100. Kolotkin RL, Williams VSL, Ervin CM, Williams N, Meincke HH, Qin S, et al. Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version. Clin Obes. 2019;9(3):e12310.
101. Manwaring JL and Wilfley DE. The impact of weight on quality of life questionnaires. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures; 2016; 209-225.
102. 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):102-11.
103. Mapi Research Trust. PedsQL™ Paediatric Quality of Life Inventory. Parent report for young children (ages 5-7).Version 4.0 English (United Kingdom). 2011.
104. Varni JW. The PedsQL™. Measurement model for the pediatric quality of life inventory™. 2022.
105. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr. 2003;3(6):329-41.
106. European Medicines Agency (EMA). Withdrawal of application to change the marketing authorization for Imcivree (setmelanotide. EMA/645493/2022. EMEA/H/C/005089/II/0002/G. 22.07.2022.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationsblatt. Verfahrenstechnische und methodische Anforderungen an die Bewertung einer Untersuchungs- u. Behandlungsmethode. 10.2013.
108. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023 - Listing 16.2.4.1 (Demographics). 16.04.2021.
109. 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):1153-60.
110. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. JAMA. 2003;289(14):1813-9.
111. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med Care. 2001;39(8):800-12.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 15. Februar 2023 durchgeführt. Abweichend von den Vorgaben für die Anhänge 4-A1 bis 4-A4 wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, die nicht zwischen unterschiedlichen Studientypen unterschiedet. Ergänzende Angaben zu früheren Recherchen für das Anwendungsgebiet sind in einem separaten Report verfügbar (14). Die Suchstrategien für die bibliografische Literaturrecherche sind nachfolgend dargestellt.

Database name		Embase	
Search interface		Embase	
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	exp bardet biedl syndrome/		2102
2	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		1637
3	1 or 2		2372
4	(obes\$ or hyperphag\$ or overweight or polyphag\$ or overeating or appetite or overweight or hunger or hungry).ti,ab.		624897
5	obesity/		515128
6	exp hyperphagia/		7042
7	or/4-6		747513
8	3 and 7		969
9	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/		7043724
10	8 not 9		870
11	conference abstract.pt.		4675284
12	10 not 11		710
13	limit 11 to yr="2019-current"		1275910
14	10 and 13		62
15	12 or 14		772

Database name		Medline	
Search interface			
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	exp bardet-biedl syndrome/		757
2	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		1283
3	or/1-2		1376
4	(obes\$ or hyperphag\$ or overweight or polyphag\$ or overeating or appetite or overweight or hunger or hungry).ti,ab.		422399
5	obesity/		211692
6	exp hyperphagia/		9153
7	or/4-6		466700
8	3 and 7		533
9	exp animals/ not exp humans/		5094353
10	8 not 9		484

Database name		Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials	
Search interface			
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	exp bardet-biedl syndrome/		3
2	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		12
3	or/1-2		12
4	(obes\$ or hyperphag\$ or overweight or polyphag\$ or overeating or appetite or overweight or hunger or hungry).ti,ab.		57177
5	obesity/		146799
6	exp hyperphagia/		809
7	or/4-6		59211
8	3 and 7		11
9	exp animals/ not exp humans/		2683
10	8 not 9		11

Database name		Cochrane Database of Systemic Reviews	
Search interface			
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		0

Database name		PsycInfo	
Search interface			
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		33
2	(obes\$ or hyperphag\$ or overweight or polyphag\$ or overeating or appetite or overweight or hunger or hungry).ti,ab.		63650
3	obesity/		28102
4	exp hyperphagia/		554
5	or/2-4		65189
6	1 and 5		16

Database name		EconLit	
Search interface			
Date of search		15. Februar 2023	
Time segment		No restriction	
#	Search Terms		Results
1	(bardet-biedl adj2 syndrom\$).ti,ab.		0

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die Suche in Studienregistern wurde am 15. Februar 2023 durchgeführt. Abweichend von den Vorgaben für die Anhänge 4-B1 bis 4-B4 wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, die nicht zwischen unterschiedlichen Studientypen unterschiedet. Ergänzende Angaben zu früheren Recherchen für das Anwendungsgebiet sind in einem separaten Report verfügbar (14). Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern sind nachfolgend dargestellt.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov			
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			
Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
1	<u>Condition or field:</u> bardet-biedl syndrome	12	14	14
2	<u>Condition field:</u> alstrom syndrome	6	-	-
3	1 OR 2	18	-	-
4	Remove duplicates	16	3	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs (Orphanet)			
Internetadresse	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			

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

Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
	Directory of ongoing research projects, clinical trials, registries and biobanks > clinical trials			
1	Bardet-biedl syndrome	4	8	9
2	Alström syndrome	4	-	-
3	1 OR 2	8	-	-
4	Remove duplicates	1	0	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)			
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			
Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
1	Bardet		7	7
2	Remove duplicates		1	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (World Health Organization)			
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			
Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
1	<u>Condition field:</u> Bardet			31
2	Remove duplicates			2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	European Medicines Agency			
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			
Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
	Find clinical data > Search			
1	Bardet			4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Drug Information System of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices			
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html			
Eingabeoberfläche	Standardsuche			
Datum der Suche		Juli 2022	Aug. 2022	März 2023
#	Suchstrategie	Treffer		
	Clinical trials > research			
1	Bardet			2
2	Remove duplicates			0

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

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Suchdatum	Publikation	Ausschlusskriterien
June 2, 2021	Asaad, N., Volcotrub, E., Bhangoo, A., Ten, S.. Heterozygous Polymorphism in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) Genes was Associated with Early Onset Morbid Obesity, Metabolic Syndrome and Low Leptin Levels. American Heart Journal. 2020. 229:161-162	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Asaad, N., Volcotrub, E., Bhangoo, A., Ten, S.. Heterozygous polymorphism in Bardet-Biedl syndrome (BBS) genes was associated with early onset morbid obesity and low leptin levels. Hormone Research in Paediatrics. 2020. 93 (SUPPL 1):9-10	A5 - Studientyp
June 2, 2021	Baig, S., Veeranna, V., Bolton, S., Edwards, N., Tomlinson, J. W., Manolopoulos, K., Moran, J., Steeds, R. P., Geberhiwot, T.. Treatment with PBI-4050 in patients with Alstrom syndrome: Study protocol for a phase 2, single-Centre, single-arm, open-label trial. BMC Endocrine Disorders. 2018. 18:	A1 - Studienpopulation
June 2, 2021	Alqahtani, A. R., Elahmedi, M., Alqahtani, Y. A.. Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity. Seminars in Pediatric Surgery. 2014. 23:37-42	A5 - Studientyp
June 2, 2021	Alqahtani, A., Alamri, H., Elahmedi, M., Mohammed, R.. Laparoscopic sleeve gastrectomy in adult and pediatric obese patients: A comparative study. Surgical Endoscopy. 2012. 26:3094-3100	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Al-Adsani, A., Gader, F. A.. Combined occurrence of diabetes mellitus and retinitis pigmentosa. Annals of Saudi Medicine. 2010. 30:70-75	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Anonymous. Bardet Biedl syndrome: New discoveries!. [French]. Medecine/Sciences. 2004. 20:969	A5 - Studientyp
June 2, 2021	Aloulou, H., Cheikhrouhou, H., Belguith, N., Ben Ameer, S., Ben Mansour, L., Chabchoub, I., Kammoun, T., Hachicha, M.. [Bardet - Biedl syndrome in the child. A study of 11 cases]. Tunisie Medicale. 2011. 89:31-6	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Andersen, K. L., Echwald, S. M., Larsen, L. H., Hamid, Y. H., Glumer, C., Jorgensen, T., Borch-Johnsen, K., Andersen, T., Sorensen, T. I., Hansen, T., Pedersen, O.. Variation of the McKusick-Kaufman gene and studies of relationships with common forms of obesity. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005. 90:225-30	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Alstrom, C. H., Hallgren, B., Nilsson, L. B., Asander, H.. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica Supplementum. 1959. 129:1-35	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Battin, J.. Clinical forms of obesity in children. [French]. Journal de Pediatrie et de Puericulture. 2000. 13:72-81	A8 - Publikationstyp

June 2, 2021	Beales, P. L., Elcioglu, N., Woolf, A. S., Parker, D., Flinter, F. A.. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: Results of a population survey. <i>Journal of Medical Genetics</i> . 1999. 36:437-446	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Benzinou, M., Walley, A., Lobbens, S., Charles, M. A., Jouret, B., Fumeron, F., Balkau, B., Meyre, D., Froguel, P.. Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. <i>Diabetes</i> . 2006. 55:2876-2882	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Bettini, V., Maffei, P., Pagano, C., Romano, S., Milan, G., Favaretto, F., Marshall, J. D., Paisey, R., Scolari, F., Greggio, N. A., Tosetto, I., Naggert, J. K., Siculo, N., Vettor, R.. The progression from obesity to type 2 diabetes in Alstrom syndrome. <i>Pediatric Diabetes</i> . 2012. 13:59-67	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Bingham, N. C., Rose, S. R., Inge, T. H.. Bariatric surgery in hypothalamic obesity. <i>Frontiers in Endocrinology</i> . 2012. 3:23	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Branfield Day, L., Quammie, C., Heon, E., Bhan, A., Batmanabane, V., Dai, T., Kamath, B. M.. Liver anomalies as a phenotype parameter of Bardet-Biedl syndrome. <i>Clinical Genetics</i> . 2016. 89:507-509	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Brauner, R.. Organic cause of obesity. [French]. <i>Journal de Pediatrie et de Puericulture</i> . 2000. 13:487	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Buscher, A. K., Cetiner, M., Buscher, R., Wingen, A. M., Hauffa, B. P., Hoyer, P. F.. Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: Influence of appetite-regulating hormones. <i>Pediatric Nephrology</i> . 2012. 27:2065-2071	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Cerqueira, F., Peres, E.. [Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome]. <i>Arquivo de Patologia</i> . 1968. 40:55-63	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Charalambides, M., Barrett, T., Kershaw, M.. Audit of national health service England (NHSE) specialised service for alstrom (children) shows that a declining renal function over time is associated with poorer glycaemic control. <i>Diabetic Medicine</i> . 2019. 36 (Supplement 1):58	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Charalambides, M., Kershaw, M., Pemberton, J., Brock, K., Barrett, T.. Audit and quality improvement of the national health service England (NHSE) specialised service for children with alstrom syndrome. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2020. 105 (SUPPL 1):A158	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Chessa Ricotti, G., Giovannucci Uzielli, M. L., Martini, R., Pietraperzia, M.. The Laurence-Moon-Biedl syndrome. [Italian]. <i>Rivista Italiana di Pediatria</i> . 1982. 8:227-229	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Coburn, B.. Two new genes have been identified for the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome. <i>Clinical genetics</i> . 2001. 60:176-177	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Dassie, F., Favaretto, F., Bettini, S., Parolin, M., Valenti, M., Reschke, F., Danne, T., Vettor, R., Milan, G., Maffei, P.. Alstrom syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity. <i>Endocrine</i> . 2021. 71:618-625	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Delrue, M. A., Michaud, J. L.. Fat chance: Genetic syndromes with obesity. <i>Clinical Genetics</i> . 2004. 66:83-93	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Devarajan, P.. Obesity and genitourinary anomalies in Bardet-Biedl syndrome after renal transplantation. <i>Pediatric Nephrology</i> . 1995. 9:397-8	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Eissa, M. A. H., Gunner, K. B.. Evaluation and management of obesity in children and adolescents. <i>Journal of Pediatric Health Care</i> . 2004. 18:35-38	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Eucetr, E. S.. Setmelanotid (RM-493) trial in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and AlstrC6m syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity. http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018.2018.#volume#:#pages#	Studienregister nicht relevant
June 2, 2021	Fan, Y., Rahman, P., Peddle, L., Hefferton, D., Gladney, N., Moore, S. J., Green, J. S., Parfrey, P. S., Davidson, W. S.. Bardet-Biedl syndrome 1 genotype and obesity in the Newfoundland population. <i>International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity</i> . 2004. 28:680-4	A4 - Endpunkt

June 2, 2021	Fendler, W., Borowiec, M., Baranowska-Jazwiecka, A., Szadkowska, A., Skala-Zamorowska, E., Deja, G., Jarosz-Chobot, P., Techmanska, I., Bautembach-Minkowska, J., Mysliwiec, M., Zmyslowska, A., Pietrzak, I., Malecki, M. T., Mlynarski, W.. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. <i>Diabetologia</i> . 2012. 55:2631-2635	A1 - Studienpopulation
June 2, 2021	Feuillan, P. P., Ng, D., Han, J. C., Sapp, J. C., Wetsch, K., Spaulding, E., Zheng, Y. C., Caruso, R. C., Brooks, B. P., Johnston, J. J., Yanovski, J. A., Biesecker, L. G.. Patients with Bardet-Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> . 2011. 96:E528-35	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Fieggen, K., Milligan, C., Henderson, B., Esterhuizen, A. I.. Bardet Biedl syndrome in South Africa: A single founder mutation. <i>South African Medical Journal. Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde</i> . 2016. 106:S72-4	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Forsythe, E., Sparks, K., Best, S., Borrows, S., Hoskins, B., Sabir, A., Barrett, T., Williams, D., Mohammed, S., Goldsmith, D., Milford, D. V., Bockenbauer, D., Foggensteiner, L., Beales, P. L.. Risk factors for severe renal disease in bardet-biedl syndrome. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> . 2017. 28:963-970	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Garg, R. A., Singh, J., Mathur, B. B.. Alstrom syndrome. <i>Indian pediatrics</i> . 1991. 28:799-801	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Gillessen-Kaesbach, G.. Syndromale Formen geistiger Behinderung. [German]. <i>Medizinische Genetik</i> . 2009. 21:209-216	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Gouronc, A., Zilliox, V., Jacquemont, M. L., Darcel, F., Leuvre, A. S., Nourisson, E., Antin, M., Alessandri, J. L., Doray, B., Gueguen, P., Payet, F., Randrianaivo, H., Stoetzel, C., Scheidecker, S., Flodrops, H., Dollfus, H., Muller, J.. High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Reunion Island is due to a founder variant in ARL6/BBS3. <i>Clinical Genetics</i> . 2020. 98:166-171	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Grace, C., Beales, P., Summerbell, C., Jebb, S. A., Wright, A., Parker, D., Kopelman, P.. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. <i>International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity</i> . 2003. 27:1319-24	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Hainerova, I. A.. [Genetics of obesity]. <i>Vnitřní Lekarství</i> . 2010. 56:1035-42	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Harville, H. M., Held, S., Diaz-Font, A., Davis, E. E., Diplas, B. H., Lewis, R. A., Borochowitz, Z. U., Zhou, W., Chaki, M., MacDonald, J., Kayserili, H., Beales, P. L., Katsanis, N., Otto, E., Hildebrandt, F.. Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. <i>Journal of Medical Genetics</i> . 2010. 47:262-267	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Haws, R. M., Joshi, A., Shah, S. A., Alkandari, O., Turman, M. A.. Renal transplantation in Bardet-Biedl Syndrome. <i>Pediatric Nephrology</i> . 2016. 31:2153-2161	A2 - Intervention
June 2, 2021	Hirano, M., Satake, W., Ihara, K., Tsuge, I., Kondo, S., Saida, K., Betsui, H., Okubo, K., Sakamoto, H., Ueno, S., Ikuno, Y., Ishihara, R., Iwahashi, H., Ohishi, M., Mano, T., Yamashita, T., Suzuki, Y., Nakamura, Y., Kusunoki, S., Toda, T.. The first nationwide survey and genetic analyses of bardet-biedl syndrome in Japan. <i>PLoS ONE</i> . 2015. 10:#pages#	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Huvenne, H., Dubern, B., Clement, K., Poitou, C.. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. <i>Obesity Facts</i> . 2016. 9:158-173	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Isabelle, K., Manuel, M., Nadia, M., Jean-Jacques, B., Catherine, C., Jean, M., Anna, Z. B., Nathalie, G., Helene, D., Sylvie, R.. <i>Reproduction</i>	A4 - Endpunkt

	function in male patients with bardet biedl syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. 105:#pages#	
June 2, 2021	Keith, C. G.. Bardet-Biedl syndrome. Australian Journal of Ophthalmology. 1984. 12:143-148	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Kleinendorst, L., Massink, M. P. G., Cooman, M. I., Savas, M., Van Der Baan-Slootweg, O. H., Roelants, R. J., Janssen, I. C. M., Meijers-Heijboer, H. J., Knoers, N. V. A. M., Ploos Van Amstel, H. K., Van Rossum, E. F. C., Van Den Akker, E. L. T., Van Haaften, G., Van Der Zwaag, B., Van Haelst, M. M.. Genetic obesity: Next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. Journal of Medical Genetics. 2018. 55:578-586	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Labrune, M., Gaux, J. C., Brault, B.. Laurence Moon Bardet Biedl syndrome: urographic signs. [French]. Annales de Radiologie. 1974. 17:385-389	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Lim, E. T., Liu, Y. P., Chan, Y., Tiinamajja, T., Karajamaki, A., Madsen, E., Go, T. D. Consortium, Altshuler, D. M., Raychaudhuri, S., Groop, L., Flannick, J., Hirschhorn, J. N., Katsanis, N., Daly, M. J.. A novel test for recessive contributions to complex diseases implicates Bardet-Biedl syndrome gene BBS10 in idiopathic type 2 diabetes and obesity. American Journal of Human Genetics. 2014. 95:509-20	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Liu, G. C., Hannon, T. S.. Reasons for the prevalence of childhood obesity: Genetic predisposition and environmental influences. Endocrinologist. 2005. 15:49-55	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Lofterod, B., Riise, R., Skuseth, T., Storhaug, K.. [Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome]. Nordisk Medicin. 1990. 105:146-8	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Lovisetto, P., Biarese, V., Trenta, N., Rizzi, G.. Laurence Moon Bardet Biedl disease. Clinical data. [French]. Annales d'Endocrinologie. 1974. 35:547-561	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Markham, A.. Setmelanotid: First Approval. Drugs. 2021. 81:397-403	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Marshall, J. D., Bronson, R. T., Collin, G. B., Nordstrom, A. D., Maffei, P., Paisey, R. B., Carey, C., MacDermott, S., Russell-Eggitt, I., Shea, S. E., Davis, J., Beck, S., Shatirishvili, G., Mihai, C. M., Hoeltzenbein, M., Pozzan, G. B., Hopkinson, I., Siculo, N., Naggert, J. K., Nishina, P. M.. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. Archives of Internal Medicine. 2005. 165:675-683	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Marshall, J. D., Ludman, M. D., Shea, S. E., Salisbury, S. R., Willi, S. M., Laroche, R. G., Nishina, P. M.. Genealogy, natural history, and phenotype of Alstrom Syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. American Journal of Medical Genetics. 1997. 73:150-161	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Mason, K., Page, L., Balikcioglu, P. G.. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. Pediatric annals. 2014. 43:e218-e224	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Minton, J. A., Owen, K. R., Ricketts, C. J., Crabtree, N., Shaikh, G., Ehtisham, S., Porter, J. R., Carey, C., Hodge, D., Paisey, R., Walker, M., Barrett, T. G.. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006. 91:3110-6	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Mokashi, A., Cummings, E. A.. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome. Pediatric Diabetes. 2011. 12:270-275	A2 - Intervention
June 2, 2021	Molnar, D., Erhardt, E.. Severe childhood obesity: What are the keys for management?. International Journal of Pediatric Obesity. 2008. 3:9-14	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Mujahid, S., Hunt, K. F., Cheah, Y. S., Forsythe, E., Hazlehurst, J. M., Sparks, K., Mohammed, S., Tomlinson, J. W., Amiel, S. A., Carroll, P. V., Beales, P. L., Huda, M. S. B., McGowan, B. M.. The Endocrine and	A4 - Endpunkt

	Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2018. 103:1834-1841	
June 2, 2021	Narayanan, H. S., Rao, B. S. S. R., Reddy, G. N. N.. Laurence-Moon-Biedl-Bardet syndrome: Review of 14 cases. <i>Indian Journal of Medical Sciences</i> . 1977. 31:30-32	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Nct. Setmelanotid (RM-493), Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alstrom Syndrome (AS) Patients With Moderate to Severe Obesity. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03746522 . 2018. #volume#: #pages#	Relevanz Studienregister
June 2, 2021	Oehme, J.. Early detection and early treatment. Immunizations. <i>Metabolic disorders in children</i> . [German]. <i>Monatskurse für die Ärztliche Fortbildung</i> . 1975. 25:424-427	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Ozanturk, A., Marshall, J. D., Collin, G. B., Duzenli, S., Marshall, R. P., Candan, S., Tos, T., Esen, I., Taskesen, M., Cayir, A., Ozturk, S., Ustun, I., Ataman, E., Ozdemir, T. R., Erol, I., Eroglu, F. K., Torun, D., Pariltay, E., Yilmaz-Gulec, E., Karaca, E., Atabek, M. E., Elciotlu, N., Satman, I., Moller, C., Muller, J., Naggert, J. K., Ozgul, R. K.. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alstrom syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alstrom syndrome in Turkey. <i>Journal of Human Genetics</i> . 2015. 60:1-9	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Ozer, G., Yuksel, B., Suleymanova, D., Alhan, E., Demircan, N., Onenli, N.. Clinical features of Bardet-Biedl syndrome. <i>Acta Paediatrica Japonica</i> . 1995. 37:233-6	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Paisey, R. B., Barrett, T., Carey, C. M., Hiwot, T., Cramb, R., White, A., Seymour, R., Bunce, S., Waterson, M., Rockett, C., Vogler, K., Williams, K., Parkinson, K., Kenny, T.. Rare disorders presenting in the diabetic clinic: An example using audit of the NSCT adult Alstrom clinics. <i>Practical Diabetes</i> . 2011. 28:340-343	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Paisey, R. B., Carey, C. M., Bower, L., Marshall, J., Taylor, P., Maffei, P., Mansell, P.. Hypertriglyceridaemia in Alstrom's syndrome: Causes and associations in 37 cases. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2004. 60:228-231	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Paolacci, S., Maltese, P. E., Manara, E., Iarossi, G., Ziccardi, L., Colombo, L., Falsini, B., Bertelli, M.. Next generation sequencing analysis of patients with Mendelian obesity. <i>Journal of Biotechnology</i> . 2019. 305 (Supplement):S7	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Poitou, C., Lubrano-Berthelier, C., Clement, K.. Genetic forms of obesity associated with hypogonadism. [French]. <i>Medecine Therapeutique Medecine de la Reproduction</i> . 2005. 7:240-248	A8 - Publikationstyp
June 2, 2021	Pomeroy, J., Krentz, A. D., Richardson, J. G., Berg, R. L., VanWormer, J. J., Haws, R. M.. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. <i>Pediatric Obesity</i> . 2021. 16:#pages#	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Ramirez, N., Marrero, L., Carlo, S., Cornier, A. S.. Orthopaedic manifestations of Bardet-Biedl syndrome. <i>Journal of Pediatric Orthopedics</i> . 2004. 24:92-6	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Riise, R.. Visual function in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome - A survey of 26 cases. <i>Acta Ophthalmologica</i> . 1987. 65:128-131	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Riise, R.. Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. Clinical, electrophysiological and genetic aspects. <i>Acta Ophthalmologica Scandinavica, Supplement</i> . 1998. 76:1-28	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Riise, R., Andreasson, S., Borgstrom, M. K., Wright, A. F., Tommerup, N., Rosenberg, T., Tornqvist, K.. Intrafamilial variation of the phenotype in Bardet-Biedl syndrome. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 1997. 81:378-85	A4 - Endpunkt

June 2, 2021	Riise, R., Tornqvist, K., Wright, A. F., Mykytyn, K., Sheffield, V. C.. The phenotype in Norwegian patients with Bardet-Biedl syndrome with mutations in the BBS4 gene. Archives of Ophthalmology. 2002. 120:1364-1367	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Russell-Eggitt, I. M., Clayton, P. T., Coffey, R., Kriss, A., Taylor, D. S., Taylor, J. F.. Alstrom syndrome. Report of 22 cases and literature review. Ophthalmology. 1998. 105:1274-80	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Scheinfeldt, L. B., Biswas, S., Madeoy, J., Connelly, C. F., Schadt, E. E., Akey, J. M.. Population genomic analysis of ALMS1 in humans reveals a surprisingly complex evolutionary history. Molecular Biology & Evolution. 2009. 26:1357-67	A8 - Studientyp
June 2, 2021	Seringe, P., Allaneau, C., Fores, C., Guimbaud, P.. [Bardet-Biedl syndrome and its endocrine disorders]. Annales d Endocrinologie. 1969. 30:641-57	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Sharifian, M., Dadkhah-Chimeh, M., Einollahi, B., Nafar, M., Simforoush, N., Basiri, A., Otukesh, H.. Renal transplantation in patients with Bardet-Biedl syndrome. Archives of Iranian Medicine. 2007. 10:339-342	A2 - Intervention
June 2, 2021	Sherafat-Kazemzadeh, R., Ivey, L., Kahn, S. R., Sapp, J. C., Hicks, M. D., Kim, R. C., Krause, A. J., Shomaker, L. B., Biesecker, L. G., Han, J. C., Yanovski, J. A.. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. Pediatric Obesity. 2013. 8:E64-E67	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Stahel, P., Sud, S. K., Lee, S. J., Jackson, T., Urbach, D. R., Okrainec, A., Allard, J. P., Bassett, A. S., Paterson, A. D., Sockalingam, S., Dash, S.. Phenotypic and genetic analysis of an adult cohort with extreme obesity. International Journal of Obesity. 2019. 43:2057-2065	A1 - Studienpopulation
June 2, 2021	Tahani, N., Choudhary, S., Boivin, C., Dawson, C., Gittoes, N., Geberhiwot, T.. Very high bone mineral density in a monogenic form of obesity-associated insulin resistance. Bone. 2021. 143 (no pagination):#pages#	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Viggiano, D., Santoriello, C., Ferretti, A., Malgieri, G., Polverino, F., Polverino, M.. First description of obstructive sleep apnea and its clinical consequences on quality of life in Bardet-Biedl syndrome. Respiratory Medicine CME. 2008. 1:182-184	A4 Endpunkt
June 2, 2021	Yeung, J. C., Katwa, U. A., Lee, G. S.. Sleep disordered breathing in Bardet-Biedl Syndrome. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2017. 102:127-132	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Tahani, N., Maffei, P., Dollfus, H., Paisey, R., Valverde, D., Milan, G., Han, J. C., Favaretto, F., Madathil, S. C., Dawson, C., Armstrong, M. J., Warfield, A. T., Duzenli, S., Francomano, C. A., Gunay-Aygun, M., Dassie, F., Marion, V., Valenti, M., Leeson-Beevers, K., Chivers, A., Steeds, R., Barrett, T., Geberhiwot, T.. Consensus clinical management guidelines for Alstrom syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020. 15:#pages#	A8 - Studientyp
June 2, 2021	Faraci, C., Galmozzi, A., Sesini, E.. Laurence Moon Biedl Bardet, a polymorphous syndrome. [Italian]. Pediatria Medica e Chirurgica. 1984. 6:529-534	A4 - Endpunkt
June 2, 2021	Paisey, R. B., Hodge, D., Williams, K.. Body fat distribution, serum glucose, lipid and insulin response to meals in Alstrom syndrome. Journal of Human Nutrition & Dietetics. 2008. 21:268-74	A4 - Endpunkt
August 4, 2022	Day, S. E., Muller, Y. L., Koroglu, C., Kobes, S., Wiedrich, K., Mahkee, D., Kim, H. I., Van Hout, C., Gosalia, N., Ye, B., Shuldiner, A. R., Knowler, W. C., Hanson, R. L., Bogardus, C., Baier, L. J.. Exome Sequencing of 21 Bardet-Biedl Syndrome (BBS) Genes to Identify Obesity Variants in 6,851 American Indians. Obesity. 2021. 29(4):748-754	A4 - Endpunkt
August 4, 2022	Dormegny, L., Velizarova, R., Schroder, C. M., Kilic-Huck, U., Comtet, H., Dollfus, H., Bourgin, P., Ruppert, E.. Sleep-Disordered Breathing,	A1 - Studienpopulation

	Quality of Sleep and Chronotype in a Cohort of Adult Patients with Bardet-Biedl Syndrome. <i>Nature & Science of Sleep</i> . 2021. 13:1913-1919	
August 4, 2022	Haws, R., Brady, S., Davis, E., Fletty, K., Yuan, G., Gordon, G., Stewart, M., Yanovski, J.. Effect of Setmelanotid, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2020. 22(11):2133-2140	Duplicate
August 4, 2022	Pomeroy, J., VanWormer, J. J., Meilahn, J. R., Maki, T., Murali, H. R., Haws, R. M.. Sleep and physical activity patterns in adults and children with Bardet-Biedl syndrome. <i>Orphanet Journal Of Rare Diseases</i> . 2021. 16:276	A4 - Endpunkt
February 15, 2023	Haws, R. M., Haqq, A. M., Clement, K., Chung, W. K., Dollfus, H., Forsythe, E., Martos-Moreno, G. A., Yanovski, J. A., Mittleman, R. S., Yuan, G., Argente, J.. Impact of Setmelanotid Treatment on Lipid Parameters and Vital Signs in Patients With Bardet-Biedl Syndrome in a Phase 3 Trial. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . 2022. 95(Supplement 1):148-149	A4 - Endpunkt
February 15, 2023	Touzani, A., Draï, J., Balafrej, A., Gaozi, A., Chabraoui, L.. Leptinemia and cardiometabolic risk factors in genetic obesity syndromic in children: Prader Willi and Bardet Biedl. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . 2022. 95(Supplement 2):487	A4 - Endpunkt

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Datum	Register-ID	Titel	Jahr	Ausschlusskriterium
July 2021	NCT01401998 Company ID: F110414002 2P30DK074038-06 (U.S. NIH Grant/Contract)	UAB HRFD Core Center: Core A: The Hepato/Renal Fibrocystic Diseases Translational Resource	2011	A4 - Endpunkt
July 2021	NCT01793168 Company ID: 03-10-014	Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS)	2013	A4 - Endpunkt
July 2021	NCT02435940 Company ID: FFB-Registry-01	Inherited Retinal Degenerative Disease Registry (MRTR)	2015	A4 - Endpunkt
July 2021	NCT04874909 Company ID: APHP200896 ID-RCB Number (Other Identifier: 2020-A02356-33)	Classification, Functional Stratification and Biomarkers in Ciliopathy (CILLICORIRCM) (CILLICORIRCM)	2021	A4 - Endpunkt
July 2021	NCT04632511 Company ID: BC-06939	Metabotyping of Overweight and Obese Children (RecSAMP)	2020	A1 - Studienpopulation
March 2023	JPRN-UMIN000018565	Genetic testing for Japanese retinitis pigmentosa and related diseases	2022	A1 - Studienpopulation
March 2023	NA	Clinical reports for COVID-19 Vaccine Janssen - Initial Marketing Authorisation	2021	A2 - Intervention
March 2023	NA	Clinical reports for Stelara - Line Extension	2018	A2 - Intervention
March 2023	NA	Clinical reports for Kispalyx - Initial Marketing Authorisation	2018	A2 - Intervention
March 2023	NA	Clinical reports for Gazyvaro - Extension of Indication	2017	A2 - Intervention

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche in Studienregistern auf einzelne Studientypen.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Die nachfolgende Darstellung des Studiendesign berücksichtigt die relevanten Aspekte der Zulassungsstudie RM-493-023 unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit BBS und den Quellen:

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Die nachfolgende Darstellung des Studiendesign berücksichtigt die relevanten Aspekte der Zulassungsstudie RM-493-023 unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit BBS und den Quellen:

Die nachfolgende Darstellung des Studiendesign berücksichtigt die relevanten Aspekte der Zulassungsstudie RM-493-023 unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit BBS und den Quellen:

- *A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Clinical study report 24. August 2021(26)*
- *A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Synopsis 24. August 2021(25)*
- *Setmelanotid report on the effects of Setmelanotid in patients with Bardet-Biedl Syndrome (BBS) from trial RM-493-023. Report BBS 9. November 2022 (27)*

Nach TREND

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-023 (NCT03746522)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<u>Rationale</u> Für pädiatrische und erwachsene Patienten mit Bardet-Biedl Syndrom (BBS) und Alström Syndrom (AS) mit schwerer Adipositas stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser seltenen und schwerwiegenden Erkrankungen erlauben. <u>Hintergrund</u> Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin-4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des MC4R Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. BBS ist eine seltene autosomale rezessive pleiotrope und genetisch heterogene Erkrankung, die auf eine Störung der Cilienfunktion zurückzuführen ist. BBS ist assoziiert mit Hyperphagie, frühzeitiger Adipositas und einer Vielzahl von weiteren klinischen Ausprägungen inklusive Polydaktylie und retinale Degeneration. Für Patienten mit BBS sind Adipositas und Hyperphagie sehr belastende und einschränkende Krankheitsausprägungen. Alström Syndrom (AS) ist ebenfalls eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die auf eine Störung der Cilienfunktion zurückzuführen ist. Vergleichbar BBS ist AS durch einen frühzeitigen Krankheitsbeginn, Adipositas, Hyperphagie und weitere klinische Ausprägungen inklusive visuelle und auditorische Einschränkungen, Nierenschädigung und Kardiomyopathie. BBS ist assoziiert mit Mutationen in 27 Genen, welche die Ausbildung und Funktion von Cilien steuern. AS kann auf Störungen des <i>ALMS1</i> -Genes zurückgeführt werden. <u>Studie</u> Ziel der Zulassungsstudie RM-493-023 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid bei Patienten mit BBS oder AS über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.
-		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	<p>Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>RM-493-023 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie mit 12 Studienzentren in Großbritannien, Frankreich, Spanien, Kanada und Vereinigte Staaten durchgeführt, die alle Patienten in die Studie einschlossen.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die klinische Diagnose von BBS berücksichtigte die Kriterien von Beales (1999) und Marshall (2007) für Patienten mit AS. - Für Patienten mit BBS kamen als primäre Kriterien zur Anwendung: Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, Polydaktylie, Adipositas, Lerneinschränkungen, Hypogonadismus bei männlichen Patienten und Abnormalitäten der Niere. Darüber hinaus wurden sekundäre Kriterien berücksichtigt. - Für Patienten mit BBS war ein Nachweis von 4 primären Eigenschaften oder 3 primären und 2 sekundären Eigenschaften erforderlich. - Für Patienten mit AS bei Patienten im Alter von 6 bis ≤ 14 Jahre kamen als wesentliche Kriterien zur Anwendung: Mutation des <i>ALMS1 Genes</i> und/oder familiäre Vorgeschichte und für Patienten ≥ 15 Jahre: Mutation des <i>ALMS1 Genes</i> und/oder familiäre Vorgeschichte sowie visuelle Symptome (Vorgeschichte Nystagmus als Kleinkind/Kindheit), gesetzliche Blindheit, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie). Darüber hinaus kamen weitere geringfügige Kriterien zur Anwendung. - Eine genetisch bestätigte Diagnose war für mindestens 90% der eingeschlossenen Patienten mit BBS und 100% der eingeschlossenen Patienten mit AS erforderlich. - Eine genetisch bestätigte Diagnose von BBS, definiert als eine homozygote oder compound heterozygote Mutation in BBS Genen mit Funktionsverlust. Für Patienten ohne genetische Bestätigung war eine Bestätigung der Diagnose durch den Studienmonitor des pharmazeutischen Unternehmens erforderlich. - Alter ≥ 6 Jahre - Klinisch bestätigte Adipositas, definiert als BMI ≥ 30kg/m² (Patienten ≥ 16 Jahre) oder ein Körpergewicht oberhalb der 97-ten Perzentile für Patienten von 6 bis 15 Jahre (korrigiert für Alter und Geschlecht). - Patienten und die Eltern bzw. Aufsichtspersonen waren in der Lage gut mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein. - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter waren nachweislich nicht schwanger und willigten in die Verwendung von empfängnisverhütenden Mitteln ein. - Männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter stimmten der Verwendung von empfängnisverhütenden Mitteln zu und leisteten keine Samenspende während der Studie und für 90 Tage nach Beendigung der Studie. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intensive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (Diät, Bewegungsförderung) mit oder ohne Einnahme von Substanzen zur Gewichtsreduktion (inkl. pflanzliche Substanzen) mit einer Reduktion des Körpergewichtes ≥ 2%. Für diese Patienten bestand die Möglichkeit zur Studienteilnahme ab einem Monat nach Beendigung der Maßnahme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Derzeitige oder frühere (innerhalb von 2 Monaten) Einnahme jeglicher Medikation inklusive Medikation zur Gewichts-reduktion mit einem möglichen Effekt auf das Studienziel (z.B. Orlistat, Lorcaserin, Phentermine-topiramate, Naltrexone-Bupropion, Liraglutide). Patienten mit einer stabilen Dosierung und Behandlung (für mindestens 2 Monate) von ADHD konnten in die Studie eingeschlossen werden sofern die Dosis und Behandlung unverändert blieb. - Frühere bariatrische Operationen mit einer 10%-igen Reduktion des Körpergewichtes seit Baseline vor der Operation und keiner Evidenz eines Gewichtsanstieges. Patienten mit einer nicht-erfolgreichen Operation, definiert als Gewichtsreduktion < 10% gegenüber Baseline vor OP, bzw. bei eindeutiger Evidenz für eine erneute Gewichtszunahme nach initialem Ansprechen auf die OP, kamen für eine Studienteilnahme in Frage. Für Patienten mit früherer bariatrischer OP war eine Diskussion und Genehmigung durch den Sponsor erforderlich. - Diagnose mit Schizophrenie, bipolarer Erkrankung, Persönlichkeitsstörung oder sonstige Erkrankungen des DSM-V die nach Auffassung des Prüfarztes eine Auswirkung auf die Compliance der Patienten haben könnten. Neurokognitive Erkrankungen mit möglichem Effekt auf die Fähigkeit zur Einwilligung in die Studie begründen keinen Studienausschluss sofern eine angemessene Unterstützung zur Verfügung stand. - Patienten ohne erhebliche neurokognitive Defizite : <ul style="list-style-type: none"> o PHQ-9 Score \geq 15 und/oder o jegliche suizidale Gedanken vom Typ 4 oder 5 auf der Skala des C-SSRS, jegliche frühere Selbstmord-versuche oder suizidales Verhalten während den vergangenen Monaten. - Derzeitige pulmonale, kardiale oder onkologische Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die klinische Studie. Zur Abklärung eines möglichen Studieneinschlusses war eine Abklärung mit dem Sponsor erforderlich. - Vorgeschichte erhebliche Erkrankungen der Leber und Verletzungen des Leber. - Moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30ml/min. - Anamnese oder familiäre Vorgeschichte von Melanom, Melanom-Vorstufen (jedoch nicht nicht-invasive basal oder oder Plattenzell-Läsionen). - Fehlende Eignung zur Studienteilnahme nach Auffassung des Prüfarztes. - Frühere Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer experimentellen Medikation/Device innerhalb 3 Monaten vor erster Verabreichung der Studienmedikation. - Erhebliche Überempfindlichkeit für die Studienmedikation. - Fehlende Eignung für ein Medikationsregime mit QD Injektion.
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p>	<p>Studiendauer: 66 Wochen.</p> <p>Verabreichung Studienmedikation: 66 Wochen</p> <p>Einschluss erster Patient: 23. November 2018.</p> <p>Studienende letzter Patient: 8. März 2021.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit : wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Während der doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und der nachfolgenden offenen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer wurden Setmelanotid oder Placebo immer QD und zum gleichen Zeitpunkt verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte jeweils subkutan (sc). Die Patienten und ihre Betreuer erhielten vor Studienbeginn ein intensives Training zur Verabreichung der Studienmedikation und ergänzendes Schulungsmaterial zur Verwendung mit dem Patienten. Patienten die nicht in der Lage waren eine erfolgreiche Verabreichung der Studienmedikation zu gewährleisten erhielten weitere Unterstützung durch einen qualifizierten Pflegedienst zu Hause.</p> <p>Während der Studie waren die Patienten und ggf. Eltern/Betreuer (Pflegedienst) für die korrekte Verabreichung der Studienmedikation verantwortlich.</p> <p><u>Rational für die Wahl der Dosierung und Verabreichung</u></p> <p>Die Verabreichung der Studienmedikation folgte dem nachfolgenden Dosierungsschema:</p> <table border="1" data-bbox="624 904 1353 1218"> <thead> <tr> <th>Studienwoche</th> <th>Patienten ≥ 16 Jahre</th> <th>Patienten < 16 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2,0 mg oder Placebo</td> <td>1,0 mg oder Placebo</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2,0 mg oder Placebo</td> <td>2,0 mg oder Placebo</td> </tr> <tr> <td>3-14</td> <td>3,0 mg oder Placebo</td> <td>3,0 mg oder Placebo</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>2,0 mg</td> <td>1,0 mg</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>2,0 mg</td> <td>2,0 mg</td> </tr> <tr> <td>17-66</td> <td>3,0 mg</td> <td>3,0 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 3</p> <p>Die Patienten durchliefen zunächst eine Dosis-Titrationsphase von 2 Wochen Dauer in der die Dosierung von Setmelanotid auf 3 mg pro Tag gesteigert wurde.</p> <p>Während dem doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studienzeitraum von 14 Wochen Dauer ab Woche 3 erhielten alle Patienten entsprechend der Randomisierung Setmelanotid 3 mg pro Tag oder Placebo.</p> <p>Während der nachfolgenden Titrationsphase für die offene Behandlungsphase mit Setmelanotid erhielten alle eingeschlossenen Patienten in den Studienwochen 15 und 16 eine Dosierung mit Setmelanotid von 2 mg/1 mg QD bzw. 2 mg QD verabreicht.</p> <p>Ab Studienwoche 17 bis zum Studienende zur Studienwoche 66 erhielten alle Patienten einheitlich Setmelanotid 3 mg verabreicht.</p> <p>Die Verabreichung von Setmelanotid erfolgte in Übereinstimmung mit der zugelassenen Dosierung für die Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	Studienwoche	Patienten ≥ 16 Jahre	Patienten < 16 Jahre	1	2,0 mg oder Placebo	1,0 mg oder Placebo	2	2,0 mg oder Placebo	2,0 mg oder Placebo	3-14	3,0 mg oder Placebo	3,0 mg oder Placebo	15	2,0 mg	1,0 mg	16	2,0 mg	2,0 mg	17-66	3,0 mg	3,0 mg
Studienwoche	Patienten ≥ 16 Jahre	Patienten < 16 Jahre																					
1	2,0 mg oder Placebo	1,0 mg oder Placebo																					
2	2,0 mg oder Placebo	2,0 mg oder Placebo																					
3-14	3,0 mg oder Placebo	3,0 mg oder Placebo																					
15	2,0 mg	1,0 mg																					
16	2,0 mg	2,0 mg																					
17-66	3,0 mg	3,0 mg																					
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Untersuchung des Effektes von Setmelanotid auf den Anteil Patienten ≥ 12 Jahren zur Baseline bei Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen, welche eine klinisch relevante Reduktion des Körpergewichtes ab Baseline (z.B. $\geq 10\%$) erreichen.</p>																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="619 282 1010 309"><u>Wesentliche sekundäre Studienziele</u></p> <ul data-bbox="619 342 1409 645" style="list-style-type: none"> - Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid. - Mittlere prozentuale Änderung des wöchentlichen Durchschnitts des täglichen Hunger Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid. - Anteil Patienten ≥ 12 Jahre mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnitts des täglichen Hunger Scores $\geq 25\%$ wöchentlichen Hunger Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Behandlung mit Setmelanotid. <p data-bbox="619 678 970 705"><u>Sonstige sekundäre Studienziele</u></p> <ul data-bbox="619 739 1361 918" style="list-style-type: none"> - Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 14 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. - Mittlere prozentuale Änderung des täglichen Hunger-Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. <p data-bbox="619 952 890 978"><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul data-bbox="619 1012 1393 1899" style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten bei Behandlung mit Setmelanotid welche eine klinisch relevante Reduktion des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline $\geq 10\%$ erreichten. - Anteil Patienten mit einer Verbesserung des durchschnittlichen wöchentlichen Hunger Scores $\geq 25\%$ zur Studienwoche 14 versus Baseline bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. - Anteil Patienten mit einem kombinierten Ansprechen einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ oder Reduktion des durchschnittlichen wöchentlichen Hunger Scores $\geq 25\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline. - Untersuchung der Wirkung von Setmelanotid auf: <ul data-bbox="715 1350 1385 1776" style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung von gewichtsbezogenen Endpunkten (inklusive Körpergewicht, BMI, BMI-z, Hüftumfang, und Körpermasse) ○ Untersuchung des Hungers ○ Untersuchung des Gesundheitsstatus; inklusive Insulin Sensitivität/Resistenz) und Lebensqualität ○ Messung von Biomarker; inklusive hormonelle, neuroendokrine, metabolische und anti-inflammatorische Aktivität ○ Messung von Biomarkern; inklusive renale Inflammation und Funktion ○ Messung von Schlafverhalten ○ Messung der Entwicklung von Patienten die noch nicht einen Tanner Status V erreicht hatten.. - Pharmakokinetik (PK) bei Behandlung mit Setmelanotid bei Patienten mit BBS oder AS. - Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit BBS oder AS bei Behandlung mit Setmelanotid QD und SC Verabreichung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Untersuchung des Effektes von Setmelanotid auf den Anteil Patienten ≥ 12 Jahren zur Baseline bei Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen, welche eine klinisch relevante Reduktion des Körpergewichtes ab Baseline (z.B. $\geq 10\%$) erreichen.</p> <p><u>Wesentliche sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid. - Mittlere prozentuale Änderung des wöchentlichen Durchschnitts des täglichen Hunger Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid. - Anteil Patienten ≥ 12 Jahre mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnitts des täglichen Hunger Scores $\geq 25\%$. <p><u>Sonstige sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere prozentuale Änderung des Körpergewichtes zur Studienwoche 14 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. - Mittlere prozentuale Änderung des täglichen Hunger-Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten ≥ 12 Jahren und Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo. <p>Weitere explorative Studienziele sind definiert</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Die Stichprobengröße war wesentlich durch die primäre Studienhypothese bestimmt wobei die geringe Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet ebenfalls berücksichtigt wurde. Die Bestimmung der Stichprobengröße/und Power Kalkulation berücksichtigte verfügbare Daten des Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome (CRIBBS).</p> <p>Die primäre statistische Hypothese war definiert wie folgt: der Anteil Patienten bei Behandlung mit Setmelanotid für einen Zeitraum von 52 Wochen mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ seit Baseline ist größer als eine historische Kontrollrate mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ von Patienten ≥ 12 Jahre der FAS Population.</p> <p>Für die primäre statistische Hypothese und Vergleich versus einer historischen Kontrollrate von 10% resultierte eine Fallzahl von 7 Patienten mit einer ~95% Power mit einem einseitigen alpha von 0,05 und ~91% Power mit einem einseitigen alpha von 0,025 um eine statistisch signifikante Ansprechrates zu bestätigen bei einer angenommenen Antwortrate von mindestens 66% von Patienten mit Setmelanotid.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die statistische Analyse hat sich der Sponsor der klinischen Studie entschieden einen einseitigen statistischen Test mit einem $\alpha = 0,05$ als statistisches Erfolgskriterium für die primäre Analyse zu berücksichtigen. Diese Entscheidung erfolgte unter Berücksichtigung der geringen Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet und der geringen Anzahl Patienten in der klinischen Studie. Jedoch wurde auch ein einseitiger Test mit einem $\alpha = 0,025$ berücksichtigt sofern dies für die durchgeführte Analyse als sinnvoll eingestuft wurde.</p> <p>Auch wenn die Fallzahlkalkulation die Annahme erlaubt, dass für eine ausreichende statistische Power für den primären Endpunkt eine minimale Anzahl Patienten ($N < 10$) ausreichend ist, berücksichtigt die Studie auch die geringe Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet und dem Bestreben, die Wirkung von Setmelanotid im Anwendungsgebiet zu verstehen. Daher war geplant ca. 30 Patienten (inklusive 6 Patienten mit AS) in die Studie einzuschließen, um robuste Aussagen für beide geplanten Patientengruppen und für die vergleichende Analyse versus Placebo der doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase zu erhalten.</p> <p>CRIBBS ist ein longitudinales Register in den USA mit jährlicher Gewichtskontrolle und 400 verfügbaren 1-Jahres Daten zur Änderung des Körpergewichtes. CRIBBS Daten zum Körpergewicht wurden in Zusammenhang mit der Fallzahlkalkulation und zur Schätzung der möglichen historischen Antwortrate für Bestimmung des primären Endpunktes berücksichtigt. Die verfügbaren Daten erlaubten eine Schätzung, dass ca. 6,4% der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren eine spontane Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ während einer Zeitraums von 52 Wochen zeigten. Die Power Kalkulation berücksichtigte einen Null-historischen Kontrollwert von 10% Patienten welche das Antwortkriterium erfüllten. Diese Annahme wird als konservative Schätzung eingestuft.</p> <p>Die Schätzung der Antwortrate bei Behandlung mit Setmelanotid berücksichtigte eine vorläufige Analyse von Patienten mit BBS mit Einschluss in die Ph2 Studie RM-493-014. Hieraus resultierte eine angenommene Antwortrate von 66%.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Die Studie RM-493-023 war eine Ph3 klinische Studie mit einer initialen doppel-blinden, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und einer anschließenden offenen, einarmigen Behandlungsphase mit Setmelanotid über einen Studienzeitraum von 52 Wochen.</p> <p>Patienten die für eine Studienteilnahme in Frage kamen erhielten eine eindeutige Randomisierungs-Nummer, basierend auf einem Randomisierungs-Code der vor Studienbeginn bestimmt worden war, zugewiesen. Die zugeteilte Randomisierungs-Nummer kodierte für die Behandlung (Setmelanotid oder Placebo) während der initialen placebo-kontrollierten Behandlungsphase. Randomisierungs-Nummern wurden nur einmal verwendet.</p> <p>Das Randomisierungs-Schema ordnete die Patienten im Verhältnis 1:1 in den Setmelanotid- oder den Placebo-Behandlungsarm zu. Weitere berücksichtigte Stratifikationen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altersgruppen; < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre) - Erkrankung; BBS, AS
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die Studienärzte, Mitarbeiter des Studienzentrum, Mitarbeiter der beauftragten CRO und der Studienmonitor des Sponsors waren während der doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen verblindet. Die Verblindung wurde aufrecht- erhalten, bis alle randomisierten Patienten die doppelblinde Behandlungsphase und der offenen Behandlungsphase beendet hatten. Während der Studie konnte die Verblindung lediglich in Zusammenhang mit einem Notfall aufgehoben werden</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient.</p> <p>Weitere berücksichtigte Analyseeinheiten:</p> <p>Kohorte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pivotal - Supplement - Gesamt (pivotal + supplement) <p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening Analysis Set

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyse methode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<ul style="list-style-type: none"> - Safety Analysis Set (SAS) - Full Analysis Set (FAS) - Designated Use Set (DUS) - Placebo-controlled analysis Set (PCS) - Per-Protocol Set at End of Study Period 1 (PP at EOP1) - Per Protocol Set at End of Study Period 2 (PP at EOP2) - Completers Set (CS)
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable (n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Anteil Patienten ≥ 12 Jahre mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline.</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes berücksichtigte Patienten ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung in die klinische Studie) für die FAS Population.</p> <p>Die zu testende Null-Hypothese (H0) ist, dass für Patienten mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen, der Anteil Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ gegenüber der Baseline geringer oder gleich einer historischen Kontrollrate von 10% ist.</p> <p>Die zu testende alternative Hypothese (H1) ist, dass der Anteil Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ gegenüber der Baseline größer als die historische Kontrollrate von 10% ist.</p> <p>H0: $p_t \leq 10\%$ vs H1: $p_t > 10\%$ wobei p_t der Antwortrate nach einer Behandlung von 52 Wochen ist.</p> <p>Zu beachten ist, dass dem Kriterium zwei unterschiedliche Bedeutungen zukommen.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10% ist definiert als Antwortkriterium (response criterium) für den einzelnen Patienten. Patienten mit einer Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ werden als “Responder“ eingestuft, alle sonstigen Patienten als “Non-Responder“. - 10% ist auch definiert als historische Kontrollrate zur Berücksichtigung in statistischen Tests. <p>Weitergehende Angaben sind in Abschnitt 4.3 des SAP vom 29. Oktober 2020 verfügbar [].</p> <p><u>Wesentliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Für die Analyse der wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde folgende Sequenz berücksichtigt. Sofern anwendbar wurde der sekundäre Endpunkt für jeden der 100 imputed Datensätze versus die Nullhypothese getestet. Die Ergebnisse wurden kombiniert unter Berücksichtigung von Rubin's Rule um einen p-Wert und Konfidenzintervall zu erhalten.</p>

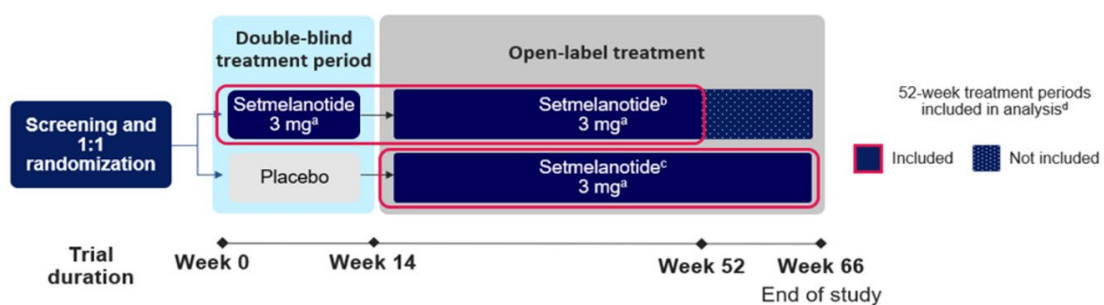
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prozentuale Änderung des Körpergewichtes für Patienten ≥ 12 Jahre Die Analyse erfolgte für die FAS Population zur Studienwoche 52 versus Baseline. Für die Analyse wurde ein einseitiges 0,025 Signifikanzniveau berücksichtigt.</p> <p>Prozentuale Änderung des Hunger Score für Patienten ≥ 12 Jahre Die Analyse erfolgte für die FAS Population zur Studienwoche 52 versus Baseline. Für die Analyse wurde ein einseitiges 0,025 Signifikanzniveau berücksichtigt.</p> <p>Anzahl Patienten mit einer Änderung des Hunger Score $\geq 25\%$ Die Analyse erfolgte für die FAS Population zur Studienwoche 52 versus Baseline.</p>
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten 	<p>In die klinische Studie wurden 52 Patienten eingeschlossen, davon 44 Patienten mit BBS und 8 Patienten mit AS.</p> <p>Alle Patienten, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen folgenden Patientenfluß (Abbildung xxx)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Dosistitration mit Setmelanotid oder Placebo; Studienwochen 1 und 2. - Verblindete Behandlungsphase mit Setmelanotid oder Placebo; Studienwochen 3 bis 14. - Offene Dosistitration von allen Patienten mit Setmelanotid; Studienwochen 15 und 16. - Offene Behandlung von allen eingeschlossenen Patienten mit Setmelanotid; Studienwochen 17 bis 66. - Für Patienten welche die Studie erfolgreich beendet hatten bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Anschlussstudie RM-493-022. <p>Detaillierte Angaben zur verabreichten Dosierung sind in Abschnitt 4 der Anlage enthalten.</p> <p>Von den 27 Patienten des Screening Analysis Set mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm (pivotaler Kohorte: 19, Supplement Kohorte 8) erhielten alle Patienten mindestens eine Dosierung Studienmedikation und wurden in der Full Analysis Set (FAS) Population berücksichtigt.</p> <p>Von den 25 Patienten des Screening Analysis Set mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm (pivotaler Kohorte: 19, Supplement Kohorte 6) erhielten 23 Patienten (davon 17 der pivotalen Kohorte) mindestens eine Dosierung Studienmedikation und wurden im Full Analysis Set (FAS) Population berücksichtigt.</p> <p>Von den 52 in die Studie eingeschlossenen Patienten beendeten 6 Patienten die Studie vorzeitig aufgrund eines möglichen oder wahrscheinlichen Bezugs zur Studienmedikation, davon 2 Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid und 3 Patienten mit Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																					
	<ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>In der Analyse des primären Endpunktes wurden 31 Patienten von 32 Patoenten \geq 12 Jahre der pivotalen Kohorte berücksichtigt.</p> <p><u>Nachbeobachtung</u></p> <p>Für Patienten die die Studie erfolgreich beendet hatten bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung in einer offen geführten Anschlussstudie (RM-493-022) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid.</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan</u></p> <p>Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Original, Version 1.0) vom 14. August 2018 resultierten aus 7 Protokollanpassungen mit Gültigkeit für einzelne oder alle teilnehmende Länder und/oder Studienzentren.</p>																																																																					
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Einschluss erster Patient: 23. Nov. 2018 Studienende/Last Visit Last Patient (LVLP): 8. März 2021</p>																																																																					
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen 	<table> <thead> <tr> <th colspan="2">Patienten mit BBS oder AS</th> <th>Anzahl (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Alle Patienten</td> <td>52 (100 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Setmelanotid Behandlungsarm</td> <td>27 (51,9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Placebo Behandlungsarm</td> <td>25 (48,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">davon</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Pivotal Kohorte</td> <td>38 (73,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Setmelanotid Behandlungsarm</td> <td>19 (36,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Placebo Behandlungsarm</td> <td>19 (36,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Supplement Kohorte</td> <td>14 (26,9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Setmelanotid Behandlungsarm</td> <td>8 (15,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Placebo Behandlungsarm</td> <td>6 (11,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter ; Jahre (mean, SD) ; Kategorie n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Safety Analysis Set ; pivotal (N=38) :</td> <td>19,8 (20,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 12 Jahre :</td> <td>5 (13,2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 17 Jahre :</td> <td>19 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Safety Analysis Set ; supplement (N=14)</td> <td>18,6 (13,21)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 12 Jahre</td> <td>6 (42,9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 17 Jahre</td> <td>7 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Full Analysis Set (FAS) ; pivotal (N= 31)</td> <td>21,6 (10,32)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 12 Jahre</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">< 17 Jahre</td> <td>14 (45,2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht ; weiblich (%) / männlich (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Safety Analysis Set ; gesamt (N=52)</td> <td>31 (59,6%) / 21 (40,4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Patienten mit BBS oder AS		Anzahl (%)	Alle Patienten		52 (100 %)	Setmelanotid Behandlungsarm		27 (51,9%)	Placebo Behandlungsarm		25 (48,1%)	davon			Pivotal Kohorte		38 (73,1%)	Setmelanotid Behandlungsarm		19 (36,5%)	Placebo Behandlungsarm		19 (36,5%)	Supplement Kohorte		14 (26,9%)	Setmelanotid Behandlungsarm		8 (15,4%)	Placebo Behandlungsarm		6 (11,5%)	Alter ; Jahre (mean, SD) ; Kategorie n (%)			Safety Analysis Set ; pivotal (N=38) :		19,8 (20,2)	< 12 Jahre :		5 (13,2%)	< 17 Jahre :		19 (50,0%)	Safety Analysis Set ; supplement (N=14)		18,6 (13,21)	< 12 Jahre		6 (42,9%)	< 17 Jahre		7 (50,0%)	Full Analysis Set (FAS) ; pivotal (N= 31)		21,6 (10,32)	< 12 Jahre			< 17 Jahre		14 (45,2%)	Geschlecht ; weiblich (%) / männlich (%)			Safety Analysis Set ; gesamt (N=52)		31 (59,6%) / 21 (40,4%)
Patienten mit BBS oder AS		Anzahl (%)																																																																					
Alle Patienten		52 (100 %)																																																																					
Setmelanotid Behandlungsarm		27 (51,9%)																																																																					
Placebo Behandlungsarm		25 (48,1%)																																																																					
davon																																																																							
Pivotal Kohorte		38 (73,1%)																																																																					
Setmelanotid Behandlungsarm		19 (36,5%)																																																																					
Placebo Behandlungsarm		19 (36,5%)																																																																					
Supplement Kohorte		14 (26,9%)																																																																					
Setmelanotid Behandlungsarm		8 (15,4%)																																																																					
Placebo Behandlungsarm		6 (11,5%)																																																																					
Alter ; Jahre (mean, SD) ; Kategorie n (%)																																																																							
Safety Analysis Set ; pivotal (N=38) :		19,8 (20,2)																																																																					
< 12 Jahre :		5 (13,2%)																																																																					
< 17 Jahre :		19 (50,0%)																																																																					
Safety Analysis Set ; supplement (N=14)		18,6 (13,21)																																																																					
< 12 Jahre		6 (42,9%)																																																																					
< 17 Jahre		7 (50,0%)																																																																					
Full Analysis Set (FAS) ; pivotal (N= 31)		21,6 (10,32)																																																																					
< 12 Jahre																																																																							
< 17 Jahre		14 (45,2%)																																																																					
Geschlecht ; weiblich (%) / männlich (%)																																																																							
Safety Analysis Set ; gesamt (N=52)		31 (59,6%) / 21 (40,4%)																																																																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>) 	<p>Safety Analysis Set ; pivotal (N=38) 23 (60,5%)/15 (39,5)</p> <p>Safety Analysis Set ; supplement (N=14) 8 (57,1%)/6 (42,9%)</p> <p>Full Analysis Set ; gesamt (N=39) 21 (53,8%)/18 (46,2%)</p> <p>Full Analysis Set ; pivotal (N=31) 17 (54,8%)/14 (45,2%)</p> <p>Full Analysis Set ; supplement (N=8) 4 (50,0%)/4 (50,0%)</p> <p>Die klinische Studie wurde in 12 Studienzentren in 5 Ländern durchgeführt: Vereinigte Staaten, Kanada, Großbritannien, Frankreich und Spanien.</p> <p>Patienten mit BBS Anzahl (%)</p> <p>Alle Patienten (Gesamt) 44 (100,0%)</p> <p>Setmelanotid Behandlungsarm 22 (50,0%)</p> <p>Placebo Behandlungsarm 22 (50,0%)</p> <p>Alter: Jahre (mean, SD);</p> <p>Alle Patienten (Gesamt) 20,0 (11,2)</p> <p>Setmelanotid Behandlungsarm 18,5 (9,7)</p> <p>Placebo Behandlungsarm 21,5 (12,6)</p> <p>Alter: ≥ 18 Jahre; < 18 Jahre (n; %)</p> <p>Alle Patienten (Gesamt) 22 (50,0) / 22 (50,0)</p> <p>Setmelanotid Behandlungsarm 10 (45,5) / 12 (54,5)</p> <p>Placebo Behandlungsarm 12 (54,5) / 10 (45,5)</p>
a: nach TREND 2004.		

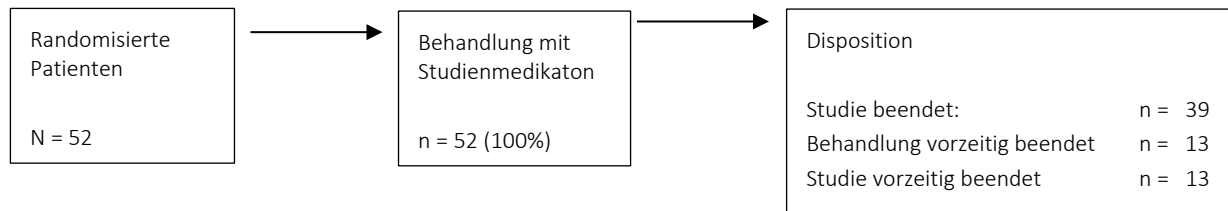
Abbildung 4-9: Studiendesign von Studie RM-493-023

Figure 2: Trial Design Schematic



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, In. (26)

Abbildung 4-10: Flow chart und Disposition in der Zulassungsstudie RM-493-023 (Patienten mit BBS oder AS)



Quelle: CSR RM-493-023, Tabelle 14.1.1.1 (28)

Die Darstellung berücksichtigt die relevanten Aspekte der Anschlussstudie RM-493-022 unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit BBS aus den Indexstudien RM-493-023 und RM-493-014 und den Quellen:

- *Long-term effects of Setmelanotid on weight-related parameters in patients with Bardet-Biedl Syndrome. Report RM-493-022. Date of report: 19. September 2022 (35).*
- *Long Term Extension Trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream in the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. Statisticaõ analysis plan (SAP), 4. April 2019 (38)*
- *RM-493-022 – Tables, Listings and Figures. 8. März 2021(36)*

Nach Trend

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-022 (NCT03651765)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<u>Rationale</u> Für pädiatrische und erwachsene Patienten mit Bardet-Biedl Syndrom mit schwerer Adipositas stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser seltenen und schwerwiegenden Erkrankung erlauben. <u>Hintergrund</u> Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin 4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des Melanocortin Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. Bardet-Biedl Syndrom (BBS) ist eine seltene autosomale rezessive pleiotrope und genetisch heterogene Erkrankung, die auf eine Störung der Cilienfunktion zurückzuführen ist. BBS ist assoziiert mit Hyperphagie, frühzeitiger Adipositas und weiteren klinischen Ausprägungen darunter Polydaktylie und retinaler Degeneration. Für Patienten mit BBS sind Adipositas und Hyperphagie sehr belastende und einschränkende Krankheitsausprägungen. Alström Syndrom (AS) ist ebenfalls eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die auf eine Störung der Cilienfunktion zurückzuführen ist. Vergleichbar BBS ist AS durch einen frühzeitigen Krankheitsbeginn, Adipositas, Hyperphagie und weitere klinische Ausprägungen inklusive visuelle und auditorische Einschränkungen, Nierenschädigung und Kardiomyopathie. BBS ist assoziiert mit Mutationen in 27 Genen, welche die Ausbildung und Funktion von Cilien steuern. AS kann auf Störungen des <i>ALMS1</i> -Genes zurückgeführt werden. <u>Studie</u> Ziel der Zulassungsstudie RM-493-023 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid bei Patienten mit BBS oder AS über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.
-		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	<p>Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>In die Anschlussstudie RM-493-022 eingeschlossen wurden Patienten mit BBS aus der Ph3 Zulassungsstudie RM-493-023 und aus der Ph2 Studie RM-493-014.</p> <p>Die Zulassungsstudie RM-493-023 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie, die in 12 Studienzentren in Großbritannien, Frankreich, Spanien, Kanada und Vereinigte Staaten durchgeführt wurde. Für die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit BBS in die Zulassungsstudie wird auf Tabelle 100 verwiesen.</p> <p>Die Ph2 Studie RM-493-014</p> <p>Einschlusskriterien RM-493-022</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Teilnahme (inklusive Durchführung von allen kritischen Untersuchungen) an früheren klinischen Studien mit Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas in Zusammenhang mit upstream genetischen Defekten des MC4 Rezeptors des Leptin-Melanocortin Signalweges. - Studienteilnehmer und/oder Eltern oder Betreuer ist in der Lage zur Kommunikation mit dem Prüfarzt, versteht die Studienanforderungen und kann sie befolgen und in der Lage eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme zu geben. - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter stimmen der Verwendung von empfängnisverhütenden Mitteln zu wie im Studienprotokoll ausgeführt. - Männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Partnern stimmen der Verwendung einer double-barrier Methode bei sexuellen Aktivität während der Studie und der Nachbeobachtungsphase, zu. <p>Ausschlusskriterien RM-493-022</p> <ul style="list-style-type: none"> - Derzeitige klinisch relevante Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf den Studienablauf oder die Studienergebnisse. Für jeden Patient ist eine Abstimmung mit dem Sponsor vor Einschluss erforderlich.
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? 	<p>Die initiale Tagesdosis entsprach der Tagesdosis zum Ende der Indexstudie. Es wird angenommen, dass diese Tagesdosis für die gesamte Anschlussstudie beibehalten wird. Eine Änderung der Tagesdosis kann aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit oder Wirksamkeit erwogen werden und erforderte eine Diskussion mit dem Sponsor</p> <p>Während der Anschlussstudie wurde Setmelanotid QD verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte subkutan (sc). Das zu verabreichende Produkt ist verfügbar mit einer Konzentration von 10 mg/ml.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Eine fortgesetzte Behandlung mit Setmelanotid ist sicher und gut toleriert für die gesamte Dauer der Anschlussstudie.</p> <p>Setmelanotid führt zu einer klinisch relevanten prozentualen Reduktion des Körpergewichtes und einem langandauernden Erhalt des Gewichtsverlustes in jeder der untersuchten Populationen mit seltenen genetisch bedingten Formen von Adipositas (jede Population separat analysiert).</p> <p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotid bei Patienten mit vorhergehender Studienteilnahme mit Setmelanotid für Adipositas in Verbindung mit Adipositas assoziierten genetischen Defekten upstream des MC4 Rezeptors des Leptin-Melanocortin-Stoffwechselweges.</p> <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Körpergewicht (beibehaltene oder fortgesetzte Reduktion) - Hunger - Prozentuale Änderung der Körperfettmasse - Hüftumfang - Prozentuale Änderung der Gesamt-Körpermasse, Muskelmasse und Knochendichte - Nüchtern-Lipide (Cholesterol und Triglyzeride) - Änderung von Lebensqualität und Gesundheitsstatus - Biomarker, prädiktiv für die klinische Wirkung von Setmelanotid und/oder Änderungen des Körpergewichtes bei Änderungen des Körpergewichtes.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Setmelanotid wurde untersucht als Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen. Weiterhin berücksichtigt wurden körperliche Untersuchungen, Elektrokardiogramm, Vitalzeichen (inkl. Blutdruck und Herzrate), Laboruntersuchungen und Reaktionen der Injektionsstelle.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des mittleren Körpergewichtes pro Jahr. – Hunger, untersucht mit einem täglichen Fragebogen und zwei globalen Fragen. – Körperzusammensetzung unter Berücksichtigung der Kriterien Reduktion des Körpergewichtes, Körperfett und fettfreie Körpermasse ohne Knochen. – Hüftumfang. – Verbesserungen der Lipide (Nüchtern Cholesterol, Triglyzeride). – Gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung des Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) für Patienten ≥ 18 Jahre, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) für Patienten < 18 Jahre und Self Reporting Instrument SF-36 und SF-10 für Messung der funktionellen Gesundheit und Wohlergehen aus Sicht des Patienten. – Biomarker mit einer prädiktiven Aussagekraft für die klinische Wirkung von Setmelanotid und/oder Änderung, wenn die Rate des Gewichtsverlustes sich im Verlauf der Behandlung verändert. Berücksichtigte Biomarker sind neuroendokrine und endokrine Marker des Energiemetabolismus (Ghrelin, Leptin, Insulin, Orexin, und Oxytocin, Peptide YY (PYY), GLP-1, MSH pro-Insulin, ACTH und BDNF oder antiinflammatorische Marker wie hochsensitives C-reaktives Protein (HS-CRP). – Entsprechend der Anforderung der FDA für CNS-aktive Adipositas Medikamente wurden Veränderungen von Depression und Suizidalität mit den Instrumenten C-SSRS und PHQ-9 untersucht. Darüber hinaus wurden Erläuterungen zur weiteren Vorgehensweise bei einer Verschlechterung von depressiven Symptomen und von Suizidalität gegeben. – Weitere spezifische Anweisungen waren verfügbar für dermatologische Ereignisse, Leberfunktionsstörungen und Erektion des Penis.
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Die primäre Zielsetzung der Anschlussstudie war die Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit eines stabilisierten Gewichtsverlustes bei Patienten mit seltenen Formen von genetisch bedingter Adipositas, die eine Behandlung von mindestens einem Jahr in einer vorangegangenen Indexstudie beendet hatten.</p> <p>Alle Patienten, welche eine der Indexstudie beendet hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Anschlussstudie eingeschlossen werden.</p> <p>Eine Bestimmung der Stichprobengröße und der statistischen Power sind daher nicht relevant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung wird keine Schätzung der statistischen Power für explorative Endpunkte wie erwarteter Gewichtsverlust, Änderung des Hungers bestimmt. Evidenz zur Wirksamkeit wird zusammenfassend dargestellt.
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Anschlussstudie war eine einarmige offene klinische Studie. Es erfolgte keine Verblindung. Es erfolgte keine Randomisierung.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Anschlussstudie war eine einarmige offene klinische Studie. Es erfolgte keine Verblindung. Es erfolgte keine Randomisierung.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	<p>Population: Seltene Formen von genetisch bedingter Adipositas inklusive</p> <ul style="list-style-type: none"> – POMC-Mangel Adipositas, – PCSK1-Mangel Adipositas, – Leptin Rezeptor (LEPT) Mangel Adipositas – Adipositas assoziiert mit heterozygoten oder epigenetischen Veränderungen des POMC Genes – Bardet-Biedl Syndrome (BBMS) – Alström Syndrome (AS)

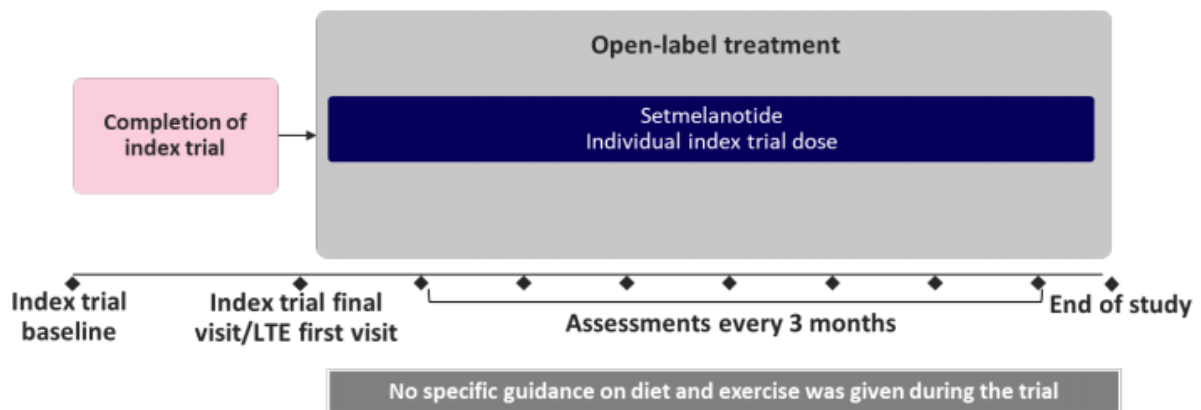
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn sich die Analyseinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysemethoden anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Aufgrund der sehr geringen Prävalenz wird für jede der möglichen Populationen eine geringe Patientenzahl erwartet.</p> <p>Jede definierte Teilpopulation wird separat analysiert, sobald ≥ 2 Patienten eingeschlossen wurden und bei Behandlung von mindestens 6 Monaten.</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Eine Untersuchung von formalen statistischen Hypothesen wurde für den primären und explorative Endpunkte durchgeführt. Es wurde ein zweiseitiges 5% Signifikanzniveau berücksichtigt.</p> <p>Eine zusammenfassende statistische Darstellung inklusive wurde vorgelegt inklusive Konfidenzintervalle für ausgewählte Parameter.</p>
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) 	<p><u>Indexstudie</u></p> <p>Für den Einschluss von Patienten mit BBS in relevante klinische Studien gelten die Bedingungen der Indexstudien RM-493-023 (Zulassungsstudie) und RM-493-014 (Ph2 Studie).</p> <p><u>Anschlussstudie</u></p> <p>Die initiale Tagesdosis entsprach der Tagesdosis zum Ende der Indexstudie. Es wird angenommen, dass diese Tagesdosis für die gesamte Anschlussstudie beibehalten wird. Eine Änderung der Tagesdosis kann aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit oder Wirksamkeit erwogen werden und erforderte eine Diskussion mit dem Sponsor.</p> <p>Während der Anschlussstudie wurde Setmelanotid weiterhin QD verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte subkutan (sc). Das zu verabreichende Produkt ist verfügbar mit einer Konzentration von 10 mg/ml.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Die offene Behandlung mit Setmelanotid erfolgte ohne Unterbrechung im Anschluss an die Indexstudie. Die Datenerhebung erfolgte jeweils im Abstand von 3 Monaten zu den Studien-Visits (Studienwoche/Studientag): V1 (1/1); V2 (13/85); V3 (25/169); V4 (37/260); V5 (52/365); V6 (65/455); V7 (77/539); V8 (89/623); V9 (104/728);										
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<u>Studiendauer und Rekrutierung</u> Einschluss erster Patient in Indexstudie 23. Nov. 2018 Studienende (LVLP) Indexstudie Studienende Anschlussstudie laufende Studie Verfügbarer Studienvisit										
14	Deskriptive Daten <ul style="list-style-type: none"> • Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu 	Patienten in Anschlussstudie <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: right;">Anzahl (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Einschluss in Anschlussstudie</td> <td style="text-align: right;">42 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Behandlung in Anschlussstudie</td> <td style="text-align: right;">42 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit abgebrochener Behandlung</td> <td style="text-align: right;">2 (4,8%)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbruch</td> <td style="text-align: right;">2 (4,8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl (%)	Patienten mit Einschluss in Anschlussstudie	42 (100,0%)	Patienten mit Behandlung in Anschlussstudie	42 (100,0%)	Patienten mit abgebrochener Behandlung	2 (4,8%)	Patienten mit Studienabbruch	2 (4,8%)
	Anzahl (%)											
Patienten mit Einschluss in Anschlussstudie	42 (100,0%)											
Patienten mit Behandlung in Anschlussstudie	42 (100,0%)											
Patienten mit abgebrochener Behandlung	2 (4,8%)											
Patienten mit Studienabbruch	2 (4,8%)											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn je nach Studienbedingungen	Gesamter Studienzeitraum: Tage (mean; SD) Ab Baseline Indexstudie: 681,8 (381,70) Ab Baseline Anschlussstudie 248,1 (301,84)
	<ul style="list-style-type: none"> Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>) 	Alter (Baseline Indexstudie) Jahre (mean, SD) 20,50 (12,80) < 18 Jahre (n, %) ≥ 18 Jahre (n,%) Geschlecht; weiblich (%) 27 (64,3) Körpergewicht; Baseline Indexstudie (kg, SD) 108,94 (34,70) Körpergewicht; Baseline Nachbeobachtungsst. 99,87 (32,97) Körpergröße; Baseline Indexstudie (cm, SD) 158,83 (14,32) Körpergröße; Baseline Anschlussstudie 160,82 (13,73) BMI; Baseline Indexstudie (kg/cm ² ; SD) 42,33 (10,03) BMI; Baseline Anschlussstudie (kg/cm ² ; SD) 38,10 (10,28) BMI-z; Baseline Indexstudie, Pat. < 18 Jahre (n=23) 4,32 (1,75) BMI-z; Baseline Nachbeobachtung, Pat. < 18 J (n=22) 3,41 (1,85) Patienten (Responder-Analyse) Anzahl (%) In Analyse berücksichtigte Patienten 30 (100,0%) Setmelanotid Behandlung 30 (100,0%) Herkunft Patienten aus Indexstudie RM-493-023 23 (76,7%) RM-493-014 7 (23,3%) Alter (Baseline Indexstudie) Jahre (mean, SD) 19,33 (13,44) < 18 Jahre (n, %) 19 (63,3) ≥ 18 Jahre (n,%) 11 (36,7) Geschlecht; weiblich (%) 18 (60,0) Körpergewicht; Baseline Indexstudie (kg, SD) 100,75 (34,02) Körpergröße; Baseline Indexstudie (cm, SD) 157,20 (15,83) BMI; Baseline Indexstudie (cm, SD) 39,77 (9,10) BMI-z; Baseline Indexstudie, Pat. < 18 Jahre (n=19) 3,57 (0,89)
a: nach TREND 2004.		

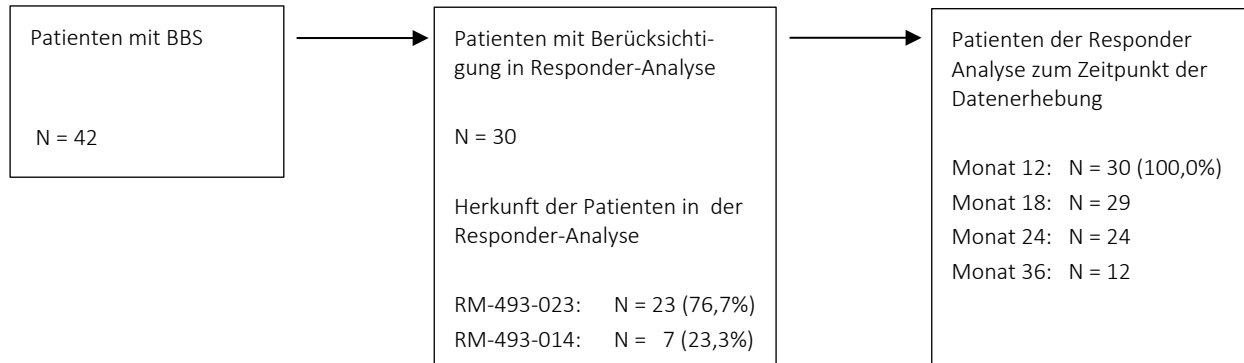
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-11: Studiendesign von Studie RM-493-022



Quelle: CSR RM-493-022 (35)

Abbildung 4-12: Flow chart und Disposition in der Anschlussstudie RM-493-022 (Responder-Analyse)



Quelle: CSR RM-493-022 (35)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Zulassungsstudie Studie RM-493-023 (NCT 03746522)

Tabelle 4-110: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen RM-493-023 (NCT 03746522)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity (26)</i>	A
<i>Report on the effects of Setmelanotid in patients with Bardet-Biedl-syndrome (BBS) from trial RM-493-023 (27)</i>	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zulassungsstudie RM-493-023 war entsprechend den Kriterien der Zulassungsbehörde eine RCT mit einer doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer und einer anschließenden offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer. Da jedoch die offene, einarmige Behandlungsphase vom G-BA bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid herangezogen wird, wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und einheitlich für alle Endpunkte als hoch eingestuft. Es ist jedoch festzuhalten, dass alle Patienten der offenen Behandlungsphase zuvor in die initiale doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase randomisiert worden waren und während der gesamten Studie verblindet waren.

Die Evidenz aus der doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase wird in Modul 4 als ergänzende Evidenz berücksichtigt. Für diese Studienphase besteht eine Einstufung als randomisierte klinische Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war eine zeitliche Parallelität der Gruppen nicht gegeben.

Eine zeitliche Parallelität der Gruppen bestand für die doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer, die als ergänzende Evidenz berücksichtigt wurde.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns war eine zeitliche Parallelität der Gruppen nicht gegeben.

Eine zeitliche Parallelität der Gruppen bestand für die doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer, die als ergänzende Evidenz berücksichtigt wurde..

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der doppel-blinde, placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer (ergänzende Evidenz) und der für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer blieben die Patienten durchgängig verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer war eine Verblindung der Behandler nicht gegeben. Dies war jedoch der Fall für die initiale, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung hätten führen können.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:Nicht zutreffend**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: _Todesfälle – weitere Untersuchungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer, welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Körpergewicht – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer, welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Hüftumfang – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Hunger – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Lipid-Profil – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Lebensqualität (IWQOL, PedsQOL, EQ-5D-5L) – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer mit Verblindung der Patienten. Während der berücksichtigten Studienphase bestand keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienphase war eine offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer welche alle Patienten aus der initialen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase berücksichtigte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Zulassungsstudie Studie RM-493-022 (NCT03651765)

Tabelle 4-111: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen RM-493-022 (NCT03651765)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>Long-term effects of Setmelanotid on weight-related parameters in patients with Bardet-Biedl syndrome (35)</i>	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _Körpergewicht – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _BMI, BMI-z – weitere Untersuchungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Studie RM-493-022 war eine multizentrische, offene, einarmige Anschlussstudie der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Ph2 Studie RM-493-014

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten(40, 43)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung

Nicht zutreffend

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

(70)
