

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Setmelanotid

Neues Anwendungsgebiet: Bardet-Biedl-Syndrom

Datum der Veröffentlichung: 15. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte	13
2.3.1 Mortalität	14
2.3.2 Morbidität	14
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	21
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität	30
3.3 Morbidität	31
3.4 Lebensqualität	34
3.5 Sicherheit	34
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	37
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid	37
4.2 Design und Methodik der Studie	37
4.3 Mortalität	40
4.4 Morbidität	40
4.5 Lebensqualität	41
4.6 Sicherheit	41
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	44
Referenzen	46
Anhang	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RM-493-023	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie RM-493-023.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Setmelanotid.....	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 023	13
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 023.....	22
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 023	26
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 023	27
Tabelle 9: Allgemeine Angaben zu der Studienpopulation mit BBS; Studie 023	28
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 023, PCS	29
Tabelle 11: Änderung des Körpergewichts während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen Kohorte, PCS; Studie 023	31
Tabelle 12: Änderung des Körpergewichts während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen + supplementären Kohorte, PCS; Studie 023	32
Tabelle 13: Änderung des BMI während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen und supplementären Kohorte, PCS; Studie 023	33
Tabelle 14: Änderung des BMI-z bei Personen unter 18 Jahren in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase, pivotale und supplementäre Kohorte, PCS; Studie 023	34
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bis Studienwoche 14, SAS; Studie 023.....	34
Tabelle 16: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14, SAS; Studie 023	35
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RM-493-023.....	44
Tabelle 18: Klinische Diagnose von BBS anhand Kriterien von Beales (1999).....	47
Tabelle 19: Darstellung der Altersgruppen in der Studie 023 nach pivotaler Kohorte, supplementärer Kohorte und der gesamten Population.....	47

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	Alström-Syndrom
ATB	Active Treatment Baseline
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI	Body Mass Index
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHQ	Daily Hunger Questionnaire
eCRF	Electronic case report form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Glucagon-like Peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High Density Lipoprotein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PCPB	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline
PCS	Placebo-kontrolliertes Analyseset
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PHQ	Patient Health Questionnaire
PT	Preferred Term/s

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Radomized controlled trial (randomisierte klinische Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Setmelanotid in seiner Sitzung am 08. August 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Mai 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. August 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Setmelanotid (Imcivree®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [10]:

Setmelanotid wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor-Mangel.

Nach anfänglicher Dosistitration beträgt die einmal täglich zu verabreichende Tagesdosis bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren zwischen 2 und 2,5 mg, bei Personen ab 12 Jahren zwischen 2 und 3 mg (Tabelle 4).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Setmelanotid				
RM-493-023 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
RM-493-022	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht vergleichende Studie bei Vorhandensein von RCT-Daten • selektierte Patientenpopulation (geringere Aussagesicherheit)

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte klinische Studie

Zur Nutzenbewertung für Setmelanotid herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Setmelanotid [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie RM-493-023 [11,12,13,14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Setmelanotid im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie RM-493-023. Die Studie und die Intervention werden in der Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RM-493-023

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie RM-493-023 war eine internationale multizentrische Studie mit einer 14-wöchigen randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase und einer nachfolgenden offenen Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie schloss pädiatrische und erwachsene Personen mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) oder mit Alström-Syndrom (AS) Adipositas ein.</p> <p>Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase • Verblindete Dosistitration mit Setmelanotid oder Placebo in Studienwoche 1 und 2 • Verblindete Behandlungsphase mit Setmelanotid oder Placebo in Studienwochen 3 bis 14

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Offene Dosistitration von Personen, die Setmelanotid erhalten haben in Studienwoche 15 und 16 • Offene Behandlung von allen eingeschlossenen Personen mit Setmelanotid in den Studienwochen 17 bis 66 <p>Nach Studienabschluss bestand die Möglichkeit der Fortsetzung der Behandlung in der Langzeitstudie RM-493-022</p>
Population	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Setmelanotid die eingeschlossenen pädiatrischen und erwachsenen Personen mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) mit moderater oder schwerer Adipositas relevant.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Diagnose des BBS nach Beales (1999) [1] definiert durch das Vorliegen von entweder 4 primären Kriterien oder 3 primären und 2 sekundären Kriterien (Tabelle 18) • Primäre Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, ○ Polydaktylie, ○ Adipositas, ○ Lerneinschränkungen, ○ Hypogonadismus bei männlichen Patienten und ○ Abnormalitäten der Niere. • Sekundäre Kriterien sind in Tabelle 18 dargestellt. • 90 % der eingeschlossenen Personen mit BBS mussten eine genetisch bestätigte Diagnose zum Studieneinschluss nachweisen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine genetisch bestätigte Mutation war definiert als eine homozygote oder compound-heterozygote Mutation in BBS-Genen mit Funktionsverlust. ○ Der Einschluss von Personen ohne genetisch nachgewiesene BBS-Diagnose musste vom Medical Monitor des Studiensponsors bestätigt werden. • Alter ≥ 6 Jahre • Klinisch bestätigte Adipositas, definiert als BMI ≥ 30 kg/m² (Personen ≥ 16 Jahre) oder ein Körpergewicht oberhalb der 97sten Perzentile für Personen von 6 bis 15 Jahren (korrigiert für Alter und Geschlecht) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (Diät, Bewegungsförderung) mit gleichzeitiger Einnahme von pflanzlichen Substanzen, die zu einem Gewichtsverlust von > 2 % geführt haben, innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss. (Diese Personen konnten nach einem Zeitraum von einem Monat das Screening noch einmal durchlaufen.) • Einnahme jeglicher Medikation inklusive Medikation zur Gewichtsreduktion zur Behandlung der Adipositas, welche die Studienergebnisse beeinflussen könnte und/oder innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss. Personen mit ADHS konnten in der Studie verbleiben, wenn die Dosierung und das Regime über den Studienzeitraum gleich blieb. • Vorherige Operation mit einer 10%igen Reduktion des Körpergewichts seit Baseline vor der Operation und keiner Evidenz eines Gewichtsanstieges • Diagnose von Schizophrenie, bipolarer Erkrankung, Persönlichkeitsstörung oder sonstiger Erkrankungen des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Edition). Neurokognitive Erkrankungen, die die Einwilligung zur

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Studienteilnahme beeinflussen, begründen keinen Studienausschluss, sofern eine angemessene Unterstützung zur Verfügung stand.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurokognitive Beeinträchtigungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ „Mittelgradige“ oder „schwergradige“ Depression gemessen durch den PHQ-9 (Score ≥ 15) und/oder ○ Jegliche suizidalen Gedanken vom Typ 4 oder 5 auf der Skala des C-SSRS, jegliche früheren Selbstmordversuche oder suizidales Verhalten während der vergangenen Monate • Derzeitige pulmonale, kardiale oder onkologische Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die klinische Studie • Vorgeschichte erheblicher Erkrankungen/Verletzungen der Leber • Moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min • Anamnese oder familiäre Vorgeschichte von Melanom oder Melanom-Vorstufen (jedoch nicht nicht-invasive Basal- oder Plattenzell-Läsionen)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 60</p> <p>1:1 Randomisiert: N = 52 (BBS und AS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Personen mit BBS: n = 44 • Pivotal: n = 38 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Personen mit BBS: n = 32 • Supplementär: n = 14 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Personen mit BBS: n = 12
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 12 Studienzentren in Großbritannien, Frankreich, Spanien, Kanada und Vereinigten Staaten</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer: 66 Wochen • Einschluss erste Person: 23.11.2018 • Rekrutierung abgeschlossen pivotale Kohorte: August 2020¹⁾ • Aufnahmestopp supplementäre Kohorte: 02.10.2020 • Studienende (last visit last patient): 08.03.2021
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Anteil Personen (in %) mit einer Reduktion des Körpergewichts ≥ 10 % zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Personen mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS-Population</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichts (kg, %) bei Personen mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline • Anteil Personen mit BBS ≥ 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score ≥ 25 % zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) • Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei Personen ≥ 12 Jahre • Unerwünschte Ereignisse <p>Weitere sekundäre Endpunkte (RCT-Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung des Körpergewichts bei Personen ≥ 12 Jahre zu Woche 14

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Personen mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score \geq 25 % zur Studienwoche 14 • Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 14 verglichen zu Baseline bei Personen \geq 12 Jahre

¹⁾ Das genaue Datum des Rekrutierungsstopps für die pivotale Kohorte ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; AS: Alström-Syndrom; ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; FAS: Full Analysis Set; PHQ: Patient Health Questionnaire; RCT: randomisierte klinische Studie

Figure 2: Trial Design Schematic

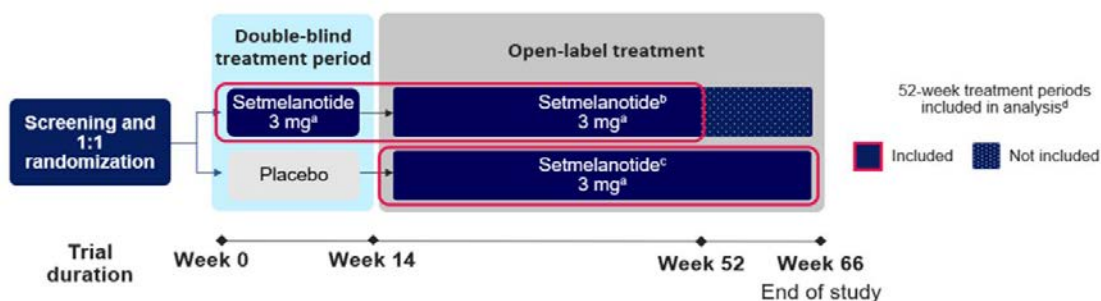


Abbildung: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 023 [9]

Auf Basis der vorliegenden Daten gilt dieser Studienablauf für die pivotale Kohorte. Mit Amendment 3 des Studienprotokolls wurde eine supplementäre Kohorte eingeführt (s. u.). Für diese war eine Nachbeobachtungsdauer von 24 Wochen fest vorgesehen, ab welcher diese in eine Anschlussstudie übergehen durften. D. h. die placebo-kontrollierte Behandlungsphase der supplementären Kohorte von 14 Wochen war vergleichbar mit der pivotalen Kohorte, während anschließend nur eine 8-wöchige offene Behandlungsphase für die supplementäre Kohorte vorgesehen scheint.

Protokolländerungen

Insgesamt wurden 7 Protokollanpassungen am originalen Studienprotokoll vom 14.08.2018 vorgenommen. 2 davon werden für die Nutzenbewertung als relevant erachtet.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie RM-493-023

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 vom 04.02.2019 (n = k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-Rezeptor-Agonisten dürfen zur Behandlung des Diabetes Mellitus verwendet werden, solange <ul style="list-style-type: none"> ○ diese nicht als Medikament zur Behandlung der Adipositas verwendet wurden ○ die Dosierung über 3 Monate stabil gewesen ist ○ während der vorherigen 3 Monate keine signifikante Gewichtsreduktion beobachtet worden ist ○ geplant ist, die Dosierung während der Studienteilnahme konstant zu halten

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> Einschränkung der Fallzahl auf höchstens 4 Personen mit BBS im Alter von < 12 Jahren Aufnahme von Hämoglobin-Wert A1c > 9,0 % zu Screening als Ausschlussgrund Der Zeitraum der erlaubten Einnahme von Medikamenten zur Gewichtsreduktion wurde von 2 auf 3 Monate erhöht. Nahe Verwandte (z. B. Geschwister) durften nicht in die Studie aufgenommen werden, solange die teilnehmende Person noch in der RCT-Phase war.
Amendment 3 vom 16.08.2020 (n = 38, Rekrutierung der pivotalen BBS-Kohorte abgeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> Aufnahme einer „supplemental“-Kohorte in die Studie, die dazu dienen sollte, zusätzliche Evidenz in dem seltenen Anwendungsgebiet zu generieren. Für die supplementäre Kohorte war eine Nachbeobachtungsdauer von 24 Wochen vorgesehen.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; GLP: Glucagon-like Peptide; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte klinische Studie

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Setmelanotid

Intervention		Kontrolle
Setmelanotid <ul style="list-style-type: none"> Einmal tägliche subkutane Selbst-Injektion der Studienmedikation 		Placebo <ul style="list-style-type: none"> Einmal tägliche subkutane Selbst-Injektion der Studienmedikation
Dosisesskalations-Plan		
Studienwoche	Personen ≥ 16 Jahre (Dosis in mg)	Personen < 16 Jahre (Dosis in mg)
1 (verblindet)	2,0 oder Placebo	1,0 oder Placebo
2 (verblindet)	2,0 oder Placebo	2,0 oder Placebo
3–14 (verblindet)	3,0 oder Placebo	3,0 oder Placebo
15	2,0	2,0
16	2,0	2,0
17–78	3,0	3,0
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> Medikamente, die die Ergebnisse zur Wirksamkeit beeinflussen könnten (z. B. Orlistat, Lorcaserin, Phentermine-topiramate, Naltrexone-bupropion, Liraglutid) Stimulanzien (und Nicht-Stimulanzien, wenn Gewichtsverlust als Nebenwirkung gelistet ist) dürfen nicht während der Studie gestartet werden. Die Person darf aber an der Studie teilnehmen, wenn sie über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten vor Studieneintritt eine stabile Dosierung erhält und diese über den Studienzeitraum weitererhält. 		
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> Wachstumshormone Verhütungsmittel Hormonersatztherapie Blutdrucksenker Statine oder andere Lipidsenker Thyroxine 		

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Medikamente, die gewöhnlich adipöse Menschen nehmen, darunter: endokrine Therapien, Vitamin- und Kalzium-Supplemente, Medikamente zur Behandlung von Diabetes (inklusive Insulin) und Medikamente wie Carnitol, Koenzym Q10, Vitamin, Medikamente gegen Obstipation oder Allergien. • Nach Beratung mit dem Studiensponsor ist es möglich, weitere Medikamente neben Setmelanotid oder Placebo zu nehmen, wenn diese für mindestens 1 bis 2 Monate in konstanter Dosierung gegeben werden. 	

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 023

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Körpergewicht ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja ²⁾
BMI und BMI-z ³⁾		Ja	Ja ²⁾
Hüftumfang		Ja	Nein
Hunger ⁴⁾		Ja	Nein
Lipidprofil		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
IWQOL-Lite	Lebensqualität	Ja	Ja
PedsQL		Ja	Ja
EQ-5D-5L		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Es liegen Ergebnisse für die RCT-Phase und die offene Behandlungsphase vor. Es werden die Auswertungen zur RCT-Phase berücksichtigt.

³⁾ Für Kinder und Jugendliche wurde der angepasste BMIz-Score berechnet.

⁴⁾ Bei Personen mit kognitiver Einschränkung wurde das Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary verwendet. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Unklarheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Nähere Informationen zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts finden sich in Kapitel 2.4.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte klinische Studie; VAS: Visuelle Analog Skala.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde in der Studie 023 im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Körpergewicht

Der Endpunkt „Körpergewicht“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der primäre Endpunkt Körpergewicht in kg wurde während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und der offenen Behandlungsphase erhoben. Es liegen Auswertungen für beide Behandlungsphasen vor.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als die Anzahl Personen mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ bei Personen älter als 12 Jahre sowie als absolute und prozentuale Änderung des Körpergewichts dargestellt. In den Studienunterlagen wird ein 10%iger Gewichtsverlust vom pU im vorliegenden Erkrankungsbild als klinisch bedeutsamer Effekt eingeschätzt. Näheres zur Wahl des Schwellenwertes findet sich unter Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

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

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

BMI

Der Endpunkt „Body Mass Index“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt BMI wurde während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase und der offenen Behandlungsphase erhoben. Es liegen Auswertungen für beide Behandlungsphasen vor.

Die Messung der Körpergröße erfolgte durch qualifiziertes Studienpersonal mittels eines montierten Stadiometers, welches 4 Stunden vor der Messung kalibriert wurde. Die Messung wurde in dreifacher Wiederholung durchgeführt und erfolgte ohne Socken, Schuhe oder Hut. Die Messung des Körpergewichts wurde jeweils in dreifacher Wiederholung durchgeführt, erfolgte in nüchternem Zustand nach Blasenentleerung und zur gleichen Tageszeit. Die Messung erfolgte ohne Socken, Schuhe oder Hut. Für die deskriptive Analyse wurde jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung aus der dreifachen Messwiederholung gebildet. Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zur relevanten Studienvisite bestimmten Körpergewichts (kg) und dem Quadrat der Körperoberfläche. Die Bestimmung des Endpunkts „BMI“ war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zu Studienwoche 52 bzw. Studienwoche 14 vs. Baseline.

Zudem wurde für pädiatrische Personen unter 18 Jahren der BMI-z-Score bestimmt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

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

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Hüftumfang

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Hüftumfang wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben. Es liegen Auswertungen zum Ende der offenen Behandlungsphase vor.

Die Messung des Hüftumfangs erfolgte unter Beachtung der Kriterien des US National Heart Lung and Blood Institute [8] und wurde, sofern möglich, immer vom gleichen Studienpersonal des Prüfzentrums durchgeführt. Die Messung erfolgte nüchtern und nach Möglichkeit zur

gleichen Tageszeit. Die Patientinnen und Patienten sollten leichte Kleidung tragen und ihre Blase entleert haben. Abweichend von der Messung des Körpergewichts erfolgte lediglich eine Messung zu jeder Studienvisite.

Bewertung

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

Patientenrelevanz

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

Validität

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

Hunger

Der Endpunkt „Hunger“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund Limitationen der Operationalisierung nicht dargestellt.

Daily Hunger Questionnaire

Operationalisierung

Beschreibung

Die Bestimmung des Endpunkts war präspezifiziert als absolute und prozentuale Änderung des Hungergefühls zu Studienwoche 52 bzw. Studienwoche vs. Baseline. Es liegen auch Auswertungen zur Studienwoche 14 vor.

Die Datenerhebung erfolgte mittels „Daily Hunger Questionnaire“ an jedem Studientag durch ein eCRF.

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

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

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

Für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, bei denen eine Selbstauskunft über ihr Hungergefühl als durchführbar eingeschätzt wurde, kam eine einzelne Frage mit einer 4-stufigen bildhaften Darstellung der Ausprägung des Hungers zur Anwendung, wobei 0 keinem Hunger und 4 dem größtmöglichen Hunger entsprachen.

Die Anzahl der Personen ≥ 12 Jahre ohne kognitive Einschränkung mit ausgefülltem Daily Hunger Questionnaire betrug 7 (31,8 %) für Personen im Setmelanotid-Behandlungsarm und 12 (54,5 %) im Placebo-Behandlungsarm.

Laut Modul 4 wurde für Personen, die aufgrund ihrer kognitiven Einschränkungen keine Einschätzung ihres Hungers vornehmen konnten, die Datenerhebung durch die Eltern oder Betreuungsperson vorgenommen. Laut Studienunterlagen wurde für Personen mit kognitiver Einschränkung das „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“, per Fremderhebung durch Betreuungsperson erhoben, verwendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit starken Limitationen verbunden, sodass der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Die verwendeten statistischen Methoden führen zu weitgehenden Einschränkungen. Näheres ist im Kapitel Statistische Methoden beschrieben.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts Hunger wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „genetisch bestätigte Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls“ bewertet und die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet insgesamt übertragbar.

Es ist unklar, ob der Daily Hunger Questionnaire bei Personen mit kognitiven Einschränkungen angewendet worden ist oder ob für diese Kohorte das „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“ per Fremderhebung durch Betreuungsperson erhoben worden ist. Es konnte nicht identifiziert werden, wie die Zuordnung zum Global Hunger Questionnaire oder zum Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary erfolgt ist.

Lipidprofil

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Lipidprofil wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben. Es wurden folgende Messwerte dargestellt:

- Gesamt-Cholesterol
- HDL
- LDL
- Triglyzeride

Die Laborwerte wurden durch Blutentnahme im Nüchternzustand erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt Lipidprofil handelt es sich um Laborparameter, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

Validität

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

EQ-5D-5L

Der Endpunkt EQ-5D-5L wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die VAS wird in der Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeines generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität. Folgende Dimensionen werden abgefragt:

- Mobilität
- Selbstversorgung
- Alltägliche Tätigkeiten
- Schmerzen/Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Diese Dimensionen werden auf 5 Leveln abgefragt, wobei 1 = keine Probleme/Schmerzen/Ängste und 5 = extreme Probleme/Schmerzen/Ängste bedeutet.

Außerdem beinhaltet der Fragebogen eine visuelle Analogskala (0–100 Punkte).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Fragebogen EQ-5D-L

Eine von den Patientinnen und Patienten berichtete Verbesserung des Gesundheitszustands wird als patientenrelevant eingestuft. Der EQ-5D-5L umfasst einen Indexwert, der einen gesundheitsökonomischen Nutzwert darstellt. Gesundheitsökonomische Nutzwerte sind für die Nutzenbewertung i. d. R. nicht relevant. Eine von den Patientinnen und Patienten berichtete Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS wird als patientenrelevant eingestuft.

Verwendung der VAS

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

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts EQ-5D-5L nicht beurteilt. Die Validität des Endpunkts EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

IWQOL-Lite

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt IWQOL-Lite wurde während der placebo-kontrollierten und der offenen Behandlungsphase erhoben. Ergebnisse liegen für das Ende der offenen Behandlungsphase vor.

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

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

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

Die exakte Scoreberechnung ist unklar und unterscheidet sich zwischen verschiedenen Publikationen. In den ersten beiden Validierungsstudien sowie in der Validierungsstudie der deutschen Version des IWQOL-Lite repräsentieren höhere Werte in den Einzelscores und im Gesamtscore größere Einschränkungen der Lebensqualität [4,5,7]. In den meist neueren Studien wird beschrieben, dass der Score Werte von 0 bis 100 annimmt, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln [2,6].

Die Teilnahme an der Erhebung der Fragebögen lag im Ermessen des Prüfpersonals. Die Anwendung erfolgte durch Selbstauskunft oder bei Personen mit kognitiven Einschränkungen durch die Eltern oder Betreuungsperson während der Studienvisite. Es liegen Auswertungen für alle Personen und eine Auswertung für Personen ohne kognitive Einschränkung vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Entscheidungsprozess zur Erhebung durch Selbstauskunft oder durch Betreuungsperson oder Eltern bleibt unklar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts IWQOL wurde in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „genetisch bestätigte Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls“ bewertet und die Validierung des Endpunkts wird auf das vorliegende Anwendungsgebiet als übertragbar eingeschätzt.

PedsQL

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Der PedsQL besteht aus 4 multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Items [15]:

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

Es werden 3 Summenwerte gebildet:

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

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

Die Teilnahme an der Erhebung der Fragebögen lag im Ermessen des Prüfpersonals. Die Anwendung erfolgte durch Selbstauskunft oder bei Personen mit kognitiven Einschränkungen durch die Eltern oder Betreuungsperson während der Studienvisite. Es liegen Auswertungen für Personen unabhängig von kognitiven Einschränkungen vor.

Bewertung

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

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts PedsQL wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „genetisch bestätigte Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls“ bewertet und die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet insgesamt übertragbar.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis. Die Beobachtungszeit für UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) war definiert als Zeitraum zwischen Screening und der letzten Studienvisite. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ und die Klassifizierung nach ihrem Schweregrad gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE; Version 4.03).

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

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

Als SUE wurden unerwünschte Ereignisse definiert, die

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

Es wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Folgende Events von besonderem Interesse finden sich im EPAR [3]:

- Erkrankungen im Zusammenhang mit Hyperpigmentierung
- Sexuelle Ereignisse
- Depression

Bewertung

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

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 023

Endpunkt	Screening	Placebokontrollierte Behandlungsphase			Offene Behandlungsphase								
		Dosis oder Placebo Eskalation		Set oder Placebo	Dosis Eskalation oder Dosisdeeskalation			Setmelanotid					
Woche	Screening	1	3	7	11	15	17	23	29	35	41	47	53 ³⁾
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
Todesfälle	Kontinuierliche Erhebung												
Körpergewicht ¹⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BMI und BMI-z	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
IWQOL-Lite	x	x ²⁾				x ²⁾			x ²⁾				x ²⁾
PedsQL	x	x ²⁾				x ²⁾			x ²⁾				x ²⁾
EQ-5D-VAS	x	x ²⁾				x ²⁾			x ²⁾				x ²⁾
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierliche Erhebung												

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Die Erhebung sollte vor der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgen.

³⁾ Diese Darstellung bezieht sich auf den Studienzeitraum bis Studienwoche 52. Insgesamt war eine Studiendauer von 66 Wochen vorgesehen, zu denen keine Auswertungen vorliegen.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Set: Setmelanotid; VAS: Visuelle Analog Skala.

2.4 Statistische Methoden

Die in die Studie 023 eingeschlossene Studienpopulation wird in den vorliegenden Auswertungen neben den präspezifizierten Analysepopulationen u. a. in folgender Form unterschieden:

- Erkrankung: Personen mit BBS (Forderung der EMA), Gesamtpopulation mit BBS oder AS (präspezifiziert)
- Kohorte: Pivotaler Kohorte (präspezifiziert), supplementäre Kohorte und Gesamtpopulation
- Alter:
 - Personen über 12 Jahre oder unter 12 Jahren (präspezifiziert)
 - Personen unter 18 Jahren und Personen über 18 Jahre

Die pivotaler Kohorte wurde präspezifiziert. Die supplementäre Kohorte besteht aus Personen, die nach abgeschlossener Rekrutierung der pivotalen Kohorte für weiteren Erkenntnisgewinn in die Studie eingeschlossen wurden. Es liegen verschiedene (jedoch nicht vollständige) Auswertungen für die Kombinationen der einzelnen Populationsmerkmale (Erkrankung, Kohorte, Alter) vor.

Die für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation bezieht sich gemäß Zulassung auf die BBS-Population ab 6 Jahren. Es sind sowohl die pivotaler Kohorte als auch die supplementäre Kohorte für die Nutzenbewertung relevant.

Studien- und Auswertungsdesign

Wie aus Kapitel 2.2 und Abbildung 1 ersichtlich, umfasst das regelhafte Studiendesign für die pivotaler Kohorte im Wesentlichen 2 Behandlungsphasen: ein 14-wöchiges RCT (Setmelanotid vs. Placebo) und eine anschließende 52-wöchige einarmige offene Behandlungsphase mit Setmelanotid für alle eingeschlossenen Personen. Das Studienende erfolgt zu Studienwoche 66. Die supplementäre Kohorte folgt dem gleichen Ablauf, jedoch ist bei dieser nur eine 24-wöchige Mindestnachbeobachtung vorgesehen, ab welcher die Studie für Personen der supplementären Kohorte als abgeschlossen gewertet wurde.

Die Auswertung des RCT erfolgt anhand der Erhebungen von Studienwoche 0 bis Studienwoche 14. Die primäre (einarmige) Analyse erfolgt gemäß SAP, anders als in Abbildung 1 dargestellt, zu Studienwoche 52 und nicht zur jeweiligen Behandlungswoche 52. D. h. zur Studienwoche 52 haben Personen, die im RCT in den Placeboarm randomisiert wurden, eine 38-wöchige Behandlung mit Setmelanotid erhalten. Personen, die im RCT in den Setmelanotid-Arm randomisiert wurden, haben bis dahin insgesamt eine 52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid erhalten. Es gilt zu beachten, dass dies regelhaft nur für die pivotaler Kohorte vorgesehen scheint und die supplementäre Kohorte keinen vergleichbaren Nachbeobachtungszeitraum vorsieht. Es wurde präspezifiziert, dass zu einem späteren Zeitpunkt Auswertungen mit dem vollständigen Datensatz zur Studienwoche 66 durchgeführt werden könnten. Dieses würde eine Auswertung gemäß Abbildung 1 ermöglichen. Solche Auswertungen konnten in den vorliegenden Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Für die Auswertungen wurden 2 Baseline-Definitionen spezifiziert:

- Baseline der placebo-kontrollierten Phase (PCPB): Die letzte vorliegende Erhebung vor der ersten Dosisgabe Setmelanotid oder Placebo. PCPB wird für die Wirksamkeitsanalysen des RCT zu Studienwoche 14 genutzt.
- Baseline der aktiven Behandlung (ATB): Die letzte vorliegende Erhebung vor der ersten Dosisgabe Setmelanotid. Für Personen, die in den Placeboarm randomisiert wurden, liegt dieser Zeitpunkt gemäß Studiendesign in etwa bei Studienwoche 14. Und für Personen, die in den Setmelanotid-Arm randomisiert wurden, liegt dieser Zeitpunkt vor

Beginn der Setmelanotid-Behandlung des RCT zu Studienwoche 0. ATB wird für die einarmigen Wirksamkeitsanalysen verwendet.

Relevante Analysepopulationen

- Placebo-kontrolliertes Analysis Set (PCS): Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline der placebo-kontrollierten Phase (PCPB). PCPB wurde definiert als die letzte verfügbare Datenerhebung vor der ersten Dosierung mit Setmelanotid oder Placebo (s. o.). Die PCS-Population dient der Analyse der placebo-kontrollierten RCT-Phase zu Studienwoche 14.
- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline der aktiven Behandlung (ATB). In diesem Set ist Baseline definiert als letzte verfügbare Datenerhebung vor der ersten aktiven Dosis Setmelanotid (s. o.). Die FAS-Population ist die primäre Studienpopulation zur einarmigen Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zu Studienwoche 52.
- Safety Analysis Set (SAS): Alle Personen mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Die Analyse der Personen erfolgte entsprechend der verabreichten Behandlung. Die SAS ist die primäre Studienpopulation zur Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen außerhalb der Einteilung nach Altersgrenzen wurden vom pU als methodisch und inhaltlich nicht sinnvoll erachtet. Dementsprechend wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Analysen der in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte

Für ausgewählte Endpunkte (Körpergewicht, BMI(-z), Hunger) erfolgten Auswertungen für die 14-wöchige RCT-Phase.

Einarmige Auswertungen zur Studienwoche 52 lagen für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte vor. Die primäre präspezifizierte (einarmige) Analyse zur Studienwoche 52 bezieht sich auf Personen, die älter als 12 Jahre waren, da ab diesem Alter das Gewicht als Endpunkt besser interpretierbar sei. In den Studienunterlagen konnten zu den relevanten Endpunkten keinerlei Auswertungen mit dem vollständigen Datensatz zur Studienwoche 66 bzw. zum Auswertungsschema gemäß Abbildung 1 zur Behandlungswoche 52 identifiziert werden.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten im SAP können nicht in Gänze nachvollzogen werden und erscheinen in Teilen widersprüchlich. Insgesamt sollten laut SAP keine Imputationen für fehlende Datenpunkte durchgeführt werden. Für die Durchführung der primären (einarmigen) Analyse zur Studienwoche 52 und der diesbezüglichen Einreichungen zur Zulassung bei der FDA wurden jedoch multiple Imputationen im SAP spezifiziert sowie durchgeführt. Diese sollten berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der primären Analyse durch das angewendete Studiendesign (siehe Abbildung 1) noch nicht für alle Personen Daten zur Studienwoche 52 unter aktiver Behandlung vorliegen. Die Imputationen im Rahmen der einarmigen Auswertungen zu Studienwoche 52 scheinen demnach damit begründet, dass Personen, die zu Studienbeginn in den Placeboarm randomisiert wurden, zu Studienwoche 52 gemäß Studienplanung 14 Wochen weniger Setmelanotid erhalten haben als jene Personen, die in den Setmelanotid-Arm randomisiert wurden (s. o.). Wie bereits ausgeführt, wurde jedoch zusätzlich präspezifiziert, dass zu einem späteren Zeitpunkt Auswertungen mit dem

vollständigen Datensatz hinsichtlich der Behandlungswoche 52 (d. h. zur Studienwoche 66) durchgeführt werden könnten. Diese Auswertungen konnten im Dossier nicht identifiziert werden.

In den vorliegenden Studienunterlagen wurden keine eindeutigen Angaben zur Durchführung von multipler Imputation für die Auswertungen zur Studienwoche 14 identifiziert. Einzig die Erwähnung der Rubin's Rule in Fußnoten von Ergebnisdarstellungen lässt auf die potentielle Anwendung von multipler Imputation auch im Kontext der vorgelegten Ergebnisse zur Studienwoche 14 schließen. Unklarheiten zum Umgang mit einem hohen Anteil von fehlenden Daten, der etwaigen Anwendung von multipler Imputation bzw. der Rubin's Rule und die daraus folgenden Limitationen betreffen insbesondere die Auswertungen zum DHQ, bei welchem zudem Personen mit kognitiver Einschränkung von der Erhebung ausgeschlossen waren.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der pU legt Auswertungen für ausgewählte patientenberichtete Endpunkte zur Studienwoche 14 (RCT-Phase) und zur Studienwoche 52 vor. Die Rücklaufquoten zur Studienwoche 52 sind für alle patientenberichteten Endpunkte unter 70 %, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Konkrete Angaben zu den Rücklaufquoten zu den jeweiligen Studienvisiten für die patientenberichteten Endpunkte konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Die Interpretation der vorgelegten Auswertungen zur Studienwoche 14 (RCT-Auswertung) (wie auch zur Studienwoche 52 (einarmige Auswertung)) ist durch die potentielle Anwendung der Rubin's Rule zur Schätzung der p-Werte und Konfidenzintervalle zu mehreren Endpunkten (bspw. Körpergewicht) erschwert. Die Rubin's Rule wird i. d. R. angewendet, um die im Zuge einer multiplen Imputation (mehrfach) geschätzten Parameter zu poolen. Eine multiple Imputation dient unter Erfüllung bestimmter Annahmen zur Schätzung plausibler Werte für fehlende Beobachtungen. Multiple Imputationen im Zuge der Zulassungseinreichungen werden im EPAR [3] berichtet. Es konnten jedoch in den Studienunterlagen und in Modul 4 keine konkreten Begründungen zur Durchführung einer multiplen Imputation zu Woche 14 (RCT) identifiziert werden, weshalb die Anwendung der Rubin's Rule nicht abschließend nachvollzogen werden kann.

Das Studien- und Auswertungsdesign mit Auswertungen zur Studienwoche 52 statt zur Behandlungswoche 52 kann insgesamt nicht nachvollzogen werden. Dabei scheint die geringere regelhafte Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen für die supplementäre Kohorte mit weiteren Unsicherheiten verbunden. Im SAP wurde die primäre Analyse als eine Auswertung zur Studienwoche 52 mithilfe von multipler Imputation präspezifiziert. Das beschriebene Studiendesign und Auswertungsvorgehen mithilfe von multipler Imputation wurde seitens der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses als „major concern“ beanstandet und es wurden Auswertungen anhand der wahren Werte nachgefordert. Einarmige Auswertungen zur Behandlungswoche 52, die anhand des vollständigen Datensatzes bis zur Studienwoche 66 (zumindest für die pivotale Kohorte) möglich scheinen und für die vorliegende Nutzenbewertung wünschenswert sind, konnten in den eingereichten Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden. Es ist unklar, ob diese durchgeführt worden sind bzw. ob Auswertungen ohne die Durchführung einer multiplen Imputation vorliegen. Da neben der Unsicherheit zur Durchführung einer multiplen Imputation weitere bewertungsrelevante Angaben (z. B. Anzahl fehlender Daten und Anzahl imputierter Beobachtungen, Berücksichtigung von BBS-Population und AS-Population im Modell zur multiplen Imputation, u. a.) fehlen, ergeben sich wesentliche Unklarheiten zur Interpretation

der dargelegten Auswertungen. Wie dargelegt, sind davon im besonderen Maße die einarmigen Auswertungen zur Studienwoche 52 betroffen. Die einarmigen Auswertungen zur Studienwoche 52 werden folglich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Aufgrund des unklaren Umgangs mit fehlenden Daten, der Anwendung der Rubin's Rule und der mangelhaften Berichtsqualität können die vorliegenden Auswertungen nicht sinnvoll interpretiert werden. So konnten unabhängig vom Auswertungszeitpunkt (d. h. zu Studienwoche 14 oder 52) auf Basis der eingereichten Unterlagen keine Auswertungen von Wirksamkeitsendpunkten identifiziert werden, die eindeutig keine multiple Imputation beinhalten. Die Auswertungen der 14-wöchigen RCT-Phase scheinen jedoch nicht im gleichen Ausmaß wie die Auswertungen zur Studienwoche 52 von den Einschränkungen betroffen und werden vorliegend zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Studie RM-493-023 umfasst eine initiale 14-wöchige randomisierte placebo-kontrollierte Behandlungsphase und eine nachfolgende offene Behandlungsphase von 52 Wochen (bis Studienwoche 66). Die vorliegenden Auswertungen beziehen sich auf Studienwoche 52, d. h. neben dem 14-wöchigen RCT inklusive einer offenen Behandlungsphase von 38 Wochen für den Interventionsarm und von 52 Wochen für den Placeboarm (siehe Tabelle 2). Das Verzerrungspotential der initialen randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase wird in Tabelle 7 bewertet. Da es sich bei der offenen Behandlungsphase um eine Phase ohne Kontrollgruppe handelt, würde diesbezüglich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienphasen- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 023

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
RM-493-023	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ²⁾³⁾	Hoch

¹⁾ Das Verblindungsvorgehen wird als adäquat eingeschätzt. Allerdings traten bei 13 von 22 Personen (59 %) im Interventionsarm Hautfarbveränderungen während der RCT-Phase auf. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass die Verblindung durch die erzeugte Hautfarbveränderung für die Betroffenen und das Prüfpersonal durchbrochen worden ist.

²⁾ Die Aufbereitung der Ergebnisse wird als mangelhaft bewertet, sodass die Wahl der eingereichten Analysen für die Nutzenbewertung als nicht nachvollziehbar bewertet wird und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Weitere Informationen dazu finden sich in Kapitel 4.2.

³⁾ Die RCT-Phase wird mit einer Dauer von 14 Wochen zur Erhebung von Wirksamkeitsdaten als zu kurz angesehen. Es wurden keine Beobachtungsdauern für die RCT-Phase berichtet.

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 023

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Körpergewicht	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
BMI(-z)	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Hoch

¹⁾ Das Verblindungsvorgehen wird als adäquat eingeschätzt. Allerdings traten bei 13 von 22 (59 %) Personen im Interventionsarm Hautfarbveränderungen während der RCT-Phase auf. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass die Verblindung durch die erzeugte Hautfarbveränderung für Person und Prüfpersonal durchbrochen worden ist. Bei Mortalität, Körpergewicht und BMI(-z) besteht kein erhöhtes Verzerrungspotential, da diese objektiv erhobene Endpunkte sind.

²⁾ Die Aufbereitung der Ergebnisse wird als mangelhaft bewertet, sodass die Wahl der eingereichten Analysen für die Nutzenbewertung als nicht nachvollziehbar bewertet wird und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Wenn fehlende Daten zur Studienwoche 14 vorlagen, wurde (scheinbar) ein Modell zur multiplen Imputation für Personen angewendet, die weniger als 14 Wochen unter Beobachtung waren. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Auswertungsmethode des Konfidenzintervalls unterscheidet sich je nach Anzahl der fehlenden Daten. Es ist unklar, ob das etwaige Vorgehen zu einer Überschätzung des Behandlungseffektes führen kann. Weitere Informationen finden sich in Kapitel 4.2.

³⁾ Laut Studienbericht hatten 34 der 52 Personen im Sicherheitsset insgesamt 61 schwerwiegende Protokollverletzungen. Diese beziehen sich vor allem auf die fehlende Durchführung von geplanten Erhebungen im Rahmen von Visiten.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Obwohl die Studie 023 abgeschlossen ist, konnten in den Unterlagen nicht für alle Zeitpunkte (ATB und PCPB) und Populationen (pivotal und supplementär) Auswertungen identifiziert werden. Die Auswertungen sind jeweils spezifisch für Altersgruppen (< 12, ≥ 12 Jahre oder < 18, ≥ 18 Jahre), sodass bspw. keine Auswertungen für die Gesamtpopulation des Endpunkts Körpergewicht vorliegen, während für den Endpunkt BMI eine solche vorliegt.

Adäquate Ergebnisse für die Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung, bei welcher sichergestellt ist, dass keine multiple Imputation durchgeführt wurde, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Für die Charakterisierung der Studienpopulation hätte eine Beschreibung der Begleiterkrankungen oder auch weitere Symptome der BBS-Erkrankung, u. a. unter Berücksichtigung der placebo-kontrollierten Behandlungsphase, hilfreich sein können.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In der Studie 023 haben alle Personen die Studienmedikation in der zulassungsrelevanten Dosierung erhalten. 1 Person schied vor Ende der placebo-kontrollierten Behandlungsphase aus der Studie aus. Es wurden insgesamt 44 Personen mit BBS in die Studie 023 eingeschlossen. Davon wurden 32 Personen in die pivotale Kohorte und 12 Personen in die supplementäre Kohorte eingeschlossen. Diese wurden zu gleichen Teilen auf die beiden Vergleichsarme randomisiert.

Es gingen 43 Patientinnen und Patienten aus beiden Studienarmen der placebo-kontrollierten RCT-Phase in die einarmige offene 52-wöchige Behandlungsphase mit Setmelanotid über. Zur Studienwoche 52 sollten Personen, die im RCT in den Interventionsarm randomisiert wurden, regelhaft 52 Wochen Setmelanotid erhalten haben. Personen, die im RCT in den Placeboarm randomisiert wurden, sollten zur Studienwoche 52 regelhaft 38 Wochen Setmelanotid erhalten haben. Aufgrund dieser und weiterer in Kapitel 2.4 ausgeführten Limitationen werden die einarmigen Auswertungen zur Studienwoche 52 regelhaft im Ergebnisteil nicht dargestellt. Zur Übersicht und weil für die RCT-Phase bis zur Studienwoche 14 keine adäquaten Angaben identifiziert werden konnten, sind in Tabelle 9 die allgemeinen Angaben zur Studienpopulation mit BBS inklusive Studienwoche 52 dargestellt.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zu der Studienpopulation mit BBS; Studie 023

Studie 023 Allgemeine Angaben	Setmelanotid¹⁾ N = 22	Placebo¹⁾ N = 22
<i>Studienpopulation²⁾, n</i>		
FAS	22	22
PCS	22	22
SAS ³⁾	52	
<i>Studienstatus, n (%)</i>		
Randomisierung	22 (100)	22 (100)
Behandlung	22 (100)	22 (100)
Beendigung der Studie	20 (90,9)	16 (72)
Abbruch der Studie	2 (9,1)	6 (27,3)
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)</i>		
Aufgrund von:		
UE	0	3 (13,6)
Lost to Follow-up	1 (4,5)	1 (4,5)
Sonstige	1 (4,5)	0

Studie 023 Allgemeine Angaben	Setmelanotid¹⁾ N = 22	Placebo¹⁾ N = 22
Anschlussstudie	0	2 (9,1)
<i>Kohorten, n (%)</i>		
Pivotaler Kohorte	16 (72,8)	16 (72,8)
Supplementäre Kohorte	6 (27,2)	6 (27,2)
<i>Behandlungsdauer der pivotalen Kohorte (in Wochen)</i>		
Mittelwert (SD)		54,03 (17,1)
Median (min; max)		53 (2; 69)
<i>Behandlungsdauer der supplementären Kohorte (in Wochen)</i>		
Mittelwert (SD)		k. A.
Median (min; max)		k. A.
<i>Behandlungsdauer der Gesamtpopulation (in Wochen)</i>		
Mittelwert (SD)		45,49 (20,9)
Median (min; max)		53 (2; 69,0)
<i>Beobachtungsdauer des FAS (in Wochen)</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Beobachtungsdauer des PCS (in Wochen)⁴⁾</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Beobachtungsdauer des SAS (in Wochen)³⁾</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Anzahl Behandlungen in der Gesamtpopulation⁴⁾</i>		
Mittelwert (SD)		289,93 (138,6)
Median (min; max)		337 (8,0; 465)

¹⁾ Die pivotaler und supplementärer Kohorte werden gemeinsam dargestellt. In die pivotaler Kohorte wurden 16 Personen pro Behandlungsarm randomisiert und in die supplementärer Kohorte 6.

²⁾ Definition der jeweiligen Studienpopulation: siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

³⁾ Das Sicherheitsanalyseset (n = 52) umfasst neben Personen mit BBS (N = 44) eine nicht zulassungskonforme und im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevante AS-Population (n = 8).

⁴⁾ 1 Person brach die Studie vor Abschluss der placebo-kontrollierten Behandlungsphase ab und wurde in der Berechnung der Behandlungen und Behandlungsdauer nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: AS: Alström-Syndrom; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; SAS: Sicherheitsanalyseset; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 023, PCS

Studie 023 Charakterisierung der Studienpopulation	Setmelanotid¹⁾ N = 22	Placebo¹⁾ N = 22
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	18,5 (9,7)	21,5 (12,6)
min; max	6; 42	6; 46
<i>Altersgruppe (Jahre)²⁾, n (%)</i>		
6 bis < 12	4 (18)	4 (18)
12 bis 18	8 (36)	6 (27)
≥ 12	18 (81)	18 (81)
≥ 18	10 (45)	12 (54)

Studie 023 Charakterisierung der Studienpopulation	Setmelanotid¹⁾ N = 22	Placebo¹⁾ N = 22
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	13 (59,1)	7 (31,8)
Weiblich	9 (40,9)	15 (68,2)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasisch	15 (68,2)	19 (86,4)
Afroamerikanisch	1 (4,5)	1 (4,5)
Asiatisch	0	1 (4,5)
Andere	6 (27,3)	1 (4,5)
<i>Gewicht vor RCT-Phase in kg</i>		
Mittelwert (SD)	110,45 (35,8)	106,5 (31,8)
Spannweite (min; max)	46,4; 173,8	47; 166
<i>BMI vor RCT-Phase (PCPB) bei Personen älter als 12 Jahre in kg/m²</i>		
Mittelwert (SD)	41,4 (10)	41,6 (10,1)
Spannweite (min; max)	24,4; 61,3	24,6; 66,1
<i>Kognitive Einschränkung³⁾, SAS⁴⁾, n (%)</i>		52 (100)
Ja		22 (42)
Nein		30 (58)
<i>Größe vor RCT-Phase (PCPB) in cm, SAS⁴⁾</i>		
Mittelwert (SD)	162,31 (10,79)	151,4 (19,05)

¹⁾ Es wird die pivotale und supplementäre Kohorte gemeinsam dargestellt.

²⁾ In Tabelle 19 wird die Aufteilung der pivotalen und supplementären Kohorte nach Altersgruppen dargestellt.

³⁾ Kognitive Einschränkung wurde vom pU nicht näher definiert. Es konnte kein Vorgehen zur Einordnung oder Diagnose von kognitiven Einschränkungen identifiziert werden.

⁴⁾ Das Sicherheitsanalyseset (n = 52) umfasst neben Personen mit BBS (N = 44) eine nicht zulassungskonforme und im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevante AS-Population (n = 8).

Abkürzungen: AS: Alström-Syndrom; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; RCT: Randomisierte Kontrollierte Studie; SAS: Sicherheitsanalyseset; SD: Standardabweichung;

Folgetherapien

Es liegen keine Informationen über Folgetherapien vor.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden über die Sicherheitserfassung erhoben. Es wurden keine Ergebnisse für die Mortalität in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase eingereicht.

In der Studie 023 traten in der gesamten Studienpopulation, d. h. inklusive von Personen mit AS (n = 8), bis zur Studienwoche 52 keine Todesfälle auf. Wie in Tabelle 9 dargestellt, haben jedoch 2 Personen im Setmelanotid- und 6 Personen im Placeboarm die Studie abgebrochen. Es konnten keine Angaben zum jeweiligen Zeitpunkt des Studienabbruchs identifiziert werden.

3.3 Morbidität

In der Kategorie Morbidität werden die Endpunkte „Körpergewicht“ und „BMI(-z)“ für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase dargestellt.

Körpergewicht

Die Auswertungen zu der offenen Behandlungsphase zur Studienwoche 52 werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Im Folgenden sind die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase der pivotalen Kohorte bis zur Studienwoche 14 dargestellt. Vorliegend werden die Ergebnisse für Personen ab 12 Jahren dargestellt: siehe Tabelle 11 für die pivotalen Kohorte und Tabelle 12 für die pivotale + supplementäre Kohorte.

Tabelle 11: Änderung des Körpergewichts während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen Kohorte, PCS¹; Studie 023

Studie 023 Körpergewicht	Setmelanotid N = 14	Placebo N = 15
<i>Körpergewicht zu Baseline (PCPB) in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	119,27 (25,80) 120,48 (68,1; 173,8)	111,63 (27,30) 113,77 (70,7; 166)
<i>Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	115,25 (25) 118,43 (71,8; 172)	111,42 (27,5) 112,13 (68,3; 167,3)
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 ggü. PCPB in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,02 (5,31) -3,2 (-19,2; 3,7)	-0,21 (2,89) 0,40 (-7,5; 4,3)
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 ggü. PCPB in %</i> Mittelwert Median (min; max)	-3,21 (4,47) -2,77 (-13,2; 5,4)	-0,25 (2,35) 0,32 (-4,9; 3,2)
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in kg [95%-KI], p-Wert ²		-3,81 [-7,03; -0,58]; p = 0,0113
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in % [95%-KI], p-Wert ²		-2,96 [-5,65; -0,26]; p = 0,0164

¹) Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

²) Differenz berechnet als Setmelanotid - Placebo. Es ist auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, ob die Mittelwertdifferenz auf der Rubin's Rule basiert. Das 95%-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen. Wenn Imputationsverfahren angewendet worden sind, basiert das 95%-KI auf der Rubin's Rule. Der p-Wert basiert auf der Rubin's Rule. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Verwendung der Rubin's Rule scheint in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; SD: Standardabweichung.

Tabelle 12: Änderung des Körpergewichts während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen + supplementären Kohorte, PCS¹⁾; Studie 023

Studie 023 Körpergewicht	Setmelanotid N = 18	Placebo N = 18
<i>Körpergewicht zu Baseline (PCPB) in kg</i>		
Mittelwert (SD)	120,59 (29,91)	114,91 (26,77)
Median (min; max)	120,48 (61,1; 173,8)	115,1 (70,7; 166)
<i>Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i>		
Mittelwert (SD)	116,03 (28,7)	114,70 (26,89)
Median (min; max)	118,43 (67; 172)	113,87 (68; 167,3)
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 ggü. PCPB in kg</i>		
Mittelwert (SD)	-4,55 (5,09)	-0,21 (2,63)
Median (min; max)	-3,53 (-7,09; -2,02)	0 (-7,5; 4,3)
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 ggü. PCPB in %</i>		
Mittelwert (SD)	-3,66 (4,17)	-0,23 (2,14)
Median (min; max)	-2,94 (-13,2; 5,4)	0,01 (-1,30; 0,83)
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in kg [95%-KI], p-Wert ²⁾	-4,34 [-7,08; -1,59]; p = 0,0014	
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in % [95%-KI], p-Wert ²⁾	-3,43 [-5,67; -1,19]; p = 0,0019	

¹⁾ Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

²⁾ Differenz berechnet als Setmelanotid - Placebo. Es ist auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, ob die Mittelwertdifferenz auf der Rubin's Rule basiert. Das 95%-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen. Wenn Imputationsverfahren angewendet worden sind, basiert das 95%-KI auf der Rubin's Rule. Der p-Wert basiert auf der Rubin's Rule. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Verwendung der Rubin's Rule scheint in diesem Zusammenhang wenig sinnvoll.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; SD: Standardabweichung.

BMI

Die Ergebnisse des Endpunkts BMI für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase sind für Personen ab 12 Jahren in der pivotalen + supplementären Kohorte in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Änderung des BMI während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 bei Personen über 12 Jahren in der pivotalen und supplementären Kohorte, PCS¹⁾; Studie 023

Studie 023 BMI	Gesamtpopulation N = 44		Personen ≥ 18 Jahre N = 22		Personen < 18 Jahre N = 22	
	Setmelanotid n = 22	Placebo n = 22	Setmelanotid n = 10	Placebo n = 12	Setmelanotid n = 12	Placebo n = 10
<i>BMI zu Baseline (PCPB)</i>						
Mittelwert (SD)	41,35 (10,02)	41,63 (10,06)	47,30 (6,13)	46,83 (9,26)	36,40 (10,09)	35,39 (7,23)
Median (min; max)	41,30 (24,4; 61,3)	41,30 (24,6; 66,1)	46,85 (39,2; 59)	44,46 (34,3; 66,1)	34,43 (24,4; 61,3)	34,28 (24,6; 48)
<i>BMI zu Studienwoche 14 (PCPB)</i>						
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Änderung BMI zu Studienwoche 14</i>						
Mittelwert (SD)	-1,85 (1,56)	-0,08 (1)	-1,82 (2,01)	-0,29 (1,04)	-1,88 (1,16)	0,17 (0,94)
Median (min; max)	-1,52 (-6,3; 0,7)	-0,02 (-2,8; 1,4)	-1,28 (-6,3; -0,1)	-0,23 (-2,8; 1,4)	-2,18 (-3,6; 0,7)	0,32 (-1,4; 1,4)
<i>Änderung Setmelanotid vs. Placebo in %</i>						
Mittelwert (SD)	-4,64 (4,07)	-0,13 (2,3)	-3,68 (3,95)	-0,49 (2,07)	-5,44 (4,16)	0,29 (2,6)
Median (min; max)	-3,13 (-13,2; 2,8)	-0,04 (-4,9; 3,2)	-3,68 (-13,2; -0,2)	-0,45 (-4,9; 3,2)	-5,18 (-12,6; 2,8)	1,19 (-4,5; 3,2)
Mittelwertdifferenz BMI Setmelanotid vs. Placebo [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		-1,77 [-2,57; -0,97] p < 0,0001		-1,53 [-2,92; -0,15] p = 0,0160		-2,05 [-3,00; -1,10] p = 0,0001
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in % [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		-4,51 [-6,52; -2,50] p < 0,0001		-3,19 [-5,93; -0,46] p = 0,0122		-5,74 [-8,9; -2,57] p = 0,0006

¹⁾ Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

²⁾ Berechnungsmethodik nicht berichtet. Laut Studienbericht ist der p-Wert ad-hoc einseitig berechnet worden.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; SD: Standardabweichung.

Die Berechnung des BMI-z bezieht sich auf Personen unter 18 Jahren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Änderung des BMI-z bei Personen unter 18 Jahren in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase, pivotale und supplementäre Kohorte, PCS¹⁾; Studie 023

Studie 023 BMI-z	Setmelanotid N = 12	Placebo N = 10
<i>BMI-z zu Baseline (PCPB)</i>		
Mittelwert (SD)	4,01 (1,417)	4,24 (2,02)
Median (min; max)	3,97 (1,8; 7,1)	3,5 (2,4; 9,0)
<i>Änderung BMI-z zu Studienwoche 14</i>		
Mittelwert (SD)	-0,39 (0,238)	-0,07 (0,143)
Median (min; max)	-0,36 (-0,8; 0,1)	0,06 (-0,3; 0,1)
Unterschied BMI Setmelanotid vs. Placebo [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		-0,32 [-0,5; -0,14] p = 0,0006

¹⁾ Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

²⁾ Berechnungsmethodik nicht berichtet. Laut Studienbericht ist der p-Wert ad-hoc einseitig berechnet worden. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; SD: Standardabweichung.

Hunger

Der Endpunkt Hunger gemessen durch den DHQ wird aufgrund weitgehender Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung und Erhebung für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Nähere Informationen finden sich in Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse für die Lebensqualität in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase berichtet. Die Rücklaufquoten zu Studienwoche 52 lagen bei allen erhobenen Endpunkten zur Lebensqualität unter 70 %.

3.5 Sicherheit

In Tabelle 15 ist die Zusammenfassung der UE in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bis Studienwoche 14 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bis Studienwoche 14, SAS; Studie 023

Studie 023 Zusammenfassung der UE	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	Intervention N = 22 n (%)	Kontrolle N = 22 n (%)	
UE (ergänzend dargestellt)	21 (95,5)	21 (95,5)	k. A.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	k. A.
SUE	1 (4,5)	2 (9,1)	k. A.

Studie 023 Zusammenfassung der UE	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	Intervention N = 22 n (%)	Kontrolle N = 22 n (%)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	2 (9,1)	k. A.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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

Unerwünschte Ereignisse

In der folgenden Tabelle 16 sind die UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase bis Studienwoche 14 dargestellt.

Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14, SAS; Studie 023

Studie 023 UE	Placebo-kontrollierte Phase bis Studienwoche 14	
	Setmelanotid N = 22 n (%)	Kontrolle N = 22 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	k. A.
Hyperpigmentierung der Haut ¹⁾	13 (59,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort¹⁾	k. A.	k. A.
Erythema an Injektionsstelle	10 (45,5)	11 (50)
Pruritus an Injektionsstelle	7 (31,8)	9 (40,9)
Bluterguss an Injektionsstelle	6 (27,3)	9 (40,9)
Schmerzen an Injektionsstelle	3 (13,6)	7 (31,8)
Induration an Injektionsstelle	5 (22,7)	4 (18,2)
Ödem an Injektionsstelle	2 (9,1)	1 (4,5)
Blutung an Injektionsstelle	3 (13,6)	2 (9,1)
Gastrointestinale Störungen¹⁾	k. A.	k. A.
Übelkeit	5 (22,7)	6 (27,3)
Erbrechen	6 (27,3)	0
Diarrhoe	2 (9,1)	1 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.
Kopfschmerzen	5 (22,7)	7 (31,8)

Studie 023 UE	Placebo-kontrollierte Phase bis Studienwoche 14	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Setmelanotid N = 22 n (%)	Kontrolle N = 22 n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	k. A.	k. A.
Pigmentnaevus	1 (4,5)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	k. A.	k. A.
Spontane Peniserektion ¹⁾	1 (4,5)	0

¹⁾ Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Studie 023 sind keine UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 aufgetreten. Schwere unerwünschte Ereignisse sind während der placebo-kontrollierten Phase bei insgesamt 3 Personen aufgetreten. Da kein Ereignis mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ auftrat, wird auf eine Darstellung verzichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree®) wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Setmelanotid entsprechend einer vorgesehenen Dosistitration. Die Vorgaben der Dosistitration werden für a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren und b) Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren unterschieden [10].

Die Population der zur Nutzenbewertung herangezogenen zulassungsrelevanten Studie RM-493-023 beinhaltet Personen mit Alström-Syndrom, die nicht von der Zulassung umfasst sind. Diese machen etwa 15 % (n = 8) der Gesamtpopulation (n = 52) aus. Im Rahmen der Zulassung wurden Analysen eingereicht, die die AS-Teilpopulation ausschließen. Die Auswertungen für die zulassungsrelevante Population mit BBS (N = 44) sind für die Nutzenbewertung relevant.

Für die Aufnahme in die Studie 023 war für Patientinnen und Patienten mit BBS laut Einschlusskriterien eine genetisch bestätigte Diagnose des BBS für mindestens 90 % der Studienpopulation erforderlich. Das BBS scheint insgesamt eine sehr seltene, heterogene und progredient verlaufende Erkrankung zu sein. Adipositas ist eine der vielschichtigen möglichen Ausprägungen laut Beales-Kriterien (siehe Tabelle 18). Ein sogenannter „spontaner Gewichtsverlust“ von mehr als 10 % des eigenen Körpergewichts in kg tritt laut einer Auswertung des pU bei einer geringen Anzahl von Personen im Anwendungsgebiet auf. Eine der markantesten Folgen des BBS sind die kognitiven Einschränkungen, welche für einen Großteil der Personen in der vorliegenden Studie zutrafen. Eine genaue Definition einer kognitiven Einschränkung im Rahmen der Studie 023 konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Rolle von Diabetes Typ 2 in dieser Studienpopulation bleibt unklar und die Prävalenz in der Zulassungspopulation ist nicht beschrieben worden. Diese scheinen nach Amendment 2 des Studienprotokolls auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Studie 023 ausgeschlossen worden zu sein. Hinsichtlich des Alters der Studienpopulation muss im Vergleich zur Zulassungspopulation (ab 6 Jahren) berücksichtigt werden, dass nur eingeschränkt Ergebnisdarstellungen zu Wirksamkeitsendpunkten für Kinder von 6 bis 12 Jahren (n = 8) vorliegen und sich bspw. die dargestellten Ergebnisse zum Körpergewicht ausschließlich auf Personen ab 12 Jahren (n = 36) beziehen. Für Personen mit BBS, die älter als 46 Jahre sind, liegen keine Ergebnisse vor.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Setmelanotid-Dosierung gemäß Fachinformation überein. Insgesamt ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RM-493-023. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist die Studie abgeschlossen. Die Studie wird unterteilt in eine RCT-Phase (14 Wochen) und eine darauffolgende offene Behandlungsphase mit Setmelanotid (52 Wochen). In die offene Behandlungsphase gingen auch die in der RCT-Phase in den Placeboarm randomisierten Personen über. Auswertungen waren placebo-kontrolliert zur Studienwoche 14 (RCT-Phase) und einarmig unter Setmelanotid-Behandlung zur Studienwoche 52 geplant. Als primärer Endpunkt wurde eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 definiert.

Die Auswertung der primären Analyse zur Studienwoche 52 umfasst demnach planmäßig 52 Behandlungswochen mit Setmelanotid für Personen, die ursprünglich in den Interventionsarm randomisiert wurden und 38 Behandlungswochen für Personen, die ursprünglich in den Placeboarm randomisiert wurden (siehe Kapitel 2.4). Somit liegen in den einarmigen Auswertungen zu Studienwoche 52 unterschiedliche Behandlungszeiten für den ursprünglichen Interventionsarm ($n = 22$) und den ursprünglichen Placeboarm ($n = 22$) vor. Außerdem war eine pivotale Kohorte zur Durchführung der primären Analyse präspezifiziert, zu welcher Ergebnisse im Rahmen der Zulassung eingereicht wurden. Es wurde jedoch auch eine supplementäre Kohorte ($n = 12$) zur zusätzlichen Evidenzgewinnung nach Rekrutierungsabschluss für die pivotale Kohorte ($n = 32$) eingeführt (siehe Protokollamendment 3 in Tabelle 3). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung finden sich mehrere Konkretisierungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien im Studienverlauf. Diese könnten zu voneinander abweichenden Kohorten geführt haben. Beide Kohorten wurden jedoch im Rahmen der RCT-Phase zu gleichen Teilen auf die beiden Arme randomisiert. Für die pivotale Kohorte war insgesamt eine Nachbeobachtung bis Studienwoche 66 vorgesehen, während Personen der supplementären Kohorte bereits nach Studienwoche 24 in eine Anschlussstudie wechseln konnten und für diese ab dann die Studie 023 als abgeschlossen gewertet werden konnte. Die Behandlungsdauer mit Setmelanotid über die RCT-Phase hinaus unterscheidet sich entsprechend zwischen pivotaler und gesamter Population (pivotale + supplementäre Kohorte). In der pivotalen Kohorte war die mittlere Behandlungsdauer 54 Wochen, während diese in der gesamten Population bei 45 Wochen lag. Die Behandlungsdauer für die supplementäre Kohorte konnte nicht identifiziert werden, scheint jedoch im Mittel mindestens 9 Wochen niedriger zu sein als die Behandlungsdauer der pivotalen Kohorte.

Maßgeblich aufgrund des speziellen Studiendesigns mit variierenden Behandlungszeiten zwischen den ursprünglich randomisierten Armen und variierenden Nachbeobachtungszeiten zwischen pivotaler und supplementärer Kohorte werden die vorliegenden einarmigen Ergebnisse zur Studienwoche 52 nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Weitere Einschränkungen beziehen sich auf die Anwendung von multipler Imputation: Für die zu Studienwoche 52 fehlenden 14 Behandlungswochen für den ursprünglichen Placeboarm wurde multiple Imputation angewendet. Dieses Vorgehen wurde insgesamt von der EMA als ein „major concern“ angemerkt [2]. Die EMA forderte Analysen nach, welche jeweils die tatsächlich erhobenen „wahren“ Daten, anstelle der imputierten, beinhalten sollte. Diese Nachreichungen wären für die vorliegende Nutzenbewertung wünschenswert, jedoch konnten entsprechende Auswertungen in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. Ebenfalls konnten keine Auswertungen zur Studienwoche 66, welche – zumindest theoretisch und insbesondere für die pivotale Kohorte – Auswertungen nach 52 Behandlungswochen für alle Personen ermöglichen würden, identifiziert werden. Insbesondere diese wären ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung wünschenswert gewesen. Wie oben dargelegt, konnten Personen aus der supplementären Kohorte nach 24 Wochen ins Langzeit-Follow-up übergehen. Es ist unklar, ob und in welchem Umfang für diese Kohorte zu Studienwoche 52 imputierte Werte berechnet und dargestellt wurden. Der EPAR merkt dazu an, dass die supportiven Daten der supplementären Kohorte außerhalb der RCT-Phase als stark limitiert angesehen werden [2]. In der Gesamtschau werden demnach ausschließlich Ergebnisse der RCT-Phase für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bezüglich der RCT-Phase wird eine Dauer von 14 Wochen bei chronischen Erkrankungen als zu kurz angesehen, um belastbare Erkenntnisse zu gewinnen. Der pU weicht bei seinem Studiendesign von der Empfehlung der EMA, eine placebo-kontrollierte Studie von 52 Behandlungswochen durchzuführen, ab. Der pU begründet die kurze Dauer der RCT-Phase mit

einer hohen Drop-Out-Gefahr bei einer längeren randomisierten Studienphase mit Placebogabe. Während der RCT-Phase wurde lediglich ein patientenberichteter Endpunkt („Hunger“ per DHQ) für Auswertungen der RCT-Phase erhoben. Für diesen liegen nur Daten von weniger als 70 % der jeweiligen Studienpopulation vor. Auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet. Für die weiteren patientenberichteten Endpunkte liegen keine Auswertungen für die RCT-Phase vor (PedsQL, IWQOL). Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zwischen Personen mit und Personen ohne kognitive Einschränkung unterschieden. Die Definition von Personen mit kognitiver Einschränkung bleibt, wie beschrieben, unklar.

Beschreibung der Studienpopulation während der RCT-Phase

Nach einer Screeningphase wurden eingeschlossene Personen nach ihrer Erkrankung (BBS oder AS) und nach der Altersgruppe (< 12 oder ≥ 12 Jahre) randomisiert (stratifizierte Randomisierung). Für die Nutzenbewertung ist nur die zulassungsrelevante BBS-Population relevant. Wie die offene Behandlungsphase, umfasst die RCT-Phase (14 Wochen) eine zweiwöchige Dosisfindung zu Beginn (siehe Tabelle 4). Eine Darstellung der Beobachtungsdauern während der RCT-Phase konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Der folgende Abschnitt beschreibt augenscheinliche, d. h. deskriptive und statistisch nicht geprüfte Unterschiede zwischen dem Interventions- und Placeboarm (siehe Tabelle 10). Auf Basis der eingereichten Unterlagen fallen geringe Unterschiede beim Alter auf. Die Placebogruppe ist im Mittel 3 Jahre älter als die Interventionsgruppe. Durch die stratifizierte Randomisierung wurden in beide Arme jeweils gleich viele Personen im Alter über 12 Jahre (n = 18 in beiden Armen) randomisiert. Es fällt auf, dass in den Placeboarm (68,2 %) im Vergleich zum Interventionsarm (40,9 %) mehr weibliche Personen randomisiert worden sind. Die Personen im Interventionsarm hatten zu Beginn der RCT-Phase ein im Mittel höheres Gewicht (110,45 kg) als der Placeboarm (106,5 kg). Zu kognitiven Einschränkungen liegen insgesamt die bereits genannten Unklarheiten zur diesbezüglichen Diagnostik vor (s. o.). Darüber hinaus konnte unabhängig davon die Häufigkeit einer vorliegenden kognitiven Einschränkung in der BBS-Teilpopulation in den Studienarmen nicht identifiziert werden. Weiterhin konnten keine weiteren krankheitsspezifischen Charakteristika einer BBS-Erkrankung in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Berichtsqualität und Nachvollziehbarkeit des Auswertungsvorgehens

Die Berichtsqualität der eingereichten Studienunterlagen, insbesondere zu den Auswertungen, sowie von Modul 4 wird insgesamt als mangelhaft bewertet. Dieses betrifft sowohl die Auswertungen zur Studienwoche 14 als auch bzw. insbesondere die abgelehnten einarmigen Auswertungen zur Studienwoche 52. Eine limitierte Nachvollziehbarkeit ist bereits durch das spezielle Studien- und Auswertungsdesign (siehe Kapitel 2.4) gegeben, welches neben den bereits genannten Einschränkungen der einarmigen Auswertungen zur Studienwoche 52 (statt Behandlungswoche 52) auch für die RCT-Phase verschiedene Populationskombinationen anhand der unterschiedlichen Kohorten, der Erkrankung und verschiedener Alterseinteilungen vorsieht. Neben dieser bereits limitierten Nachvollziehbarkeit erschweren fehlende Angaben (z. B. fehlende Angaben zur Beobachtungszeit, eindeutige Angaben zu fehlenden Werten, eindeutige Angaben zur Durchführung von multipler Imputation, usw.) die Interpretation der Ergebnisse. So ist auf Basis der eingereichten Unterlagen (auch) für die RCT-Phase nicht nachvollziehbar, inwieweit fehlende Daten vorlagen, ob die Anwendung der Rubin's Rule notwendig gewesen ist und ob diese neben einer multiplen Imputation tatsächlich angewendet wurde. Es ist bspw. nicht

ersichtlich, ob das aufgeführte Konfidenzintervall auf den beobachteten Mittelwerten basiert oder auf anhand der Rubin's Rule gepoolten Mittelwertschätzungen. Eine Begründung oder Diskussion konnte nicht identifiziert werden, zumal bspw. der Begriff „Multiple Imputation“ in Modul 4 keine direkte Erwähnung findet. Insgesamt wirkt sich die mangelhafte Berichtsqualität negativ auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse aus.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Die vor der offenen Behandlungsphase durchgeführte placebo-kontrollierte Behandlungsphase (14 Wochen) war von deutlich kürzerer Dauer als die vorgelegten einarmigen Auswertungen bis zur Studienwoche 52. Letztere werden jedoch aufgrund der geschilderten Design- und Auswertungslimitationen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.4).

Als eine Nebenwirkung des Medikaments treten Hautverfärbungen auf, die die Verblindung der behandelten Person und des Prüfpersonals aufgehoben haben könnten. Obwohl es sich bei den Endpunkten Körpergewicht und BMI(-z) um Endpunkte mit einer standardisierten Erhebung handelt, wird das Verzerrungspotential für diese Endpunkte auf Basis der eingereichten Auswertungen insgesamt als hoch angesehen. Die Häufigkeit der fehlenden Daten in den vorliegenden Auswertungen zur Studienwoche 14 in der für die Auswertung relevanten Population wurde nicht berichtet. Damit ist auch die Notwendigkeit der Durchführung von multipler Imputation unklar. Insgesamt ist die Adäquatheit der Verwendung der Rubin's Rule zur Berechnung der Mittelwertdifferenz, Konfidenzintervalle und der p-Werte auf Basis der eingereichten Unterlagen zur Studienwoche 14 nicht nachvollziehbar.

Aufgrund der kurzen Dauer der placebo-kontrollierten Behandlungsphase, der geringen Fallzahl und der fraglichen Wahl der Auswertungsmethodik kann eine valide vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden.

4.3 Mortalität

Es lagen für die Endpunktkategorie Mortalität keine geeigneten Ergebnisdarstellungen für die RCT-Phase vor. Zur einarmigen Auswertung bis zur Studienwoche 52 wurden für die Gesamtpopulation (inklusive AS) keine Todesfälle berichtet, jedoch haben insgesamt 8 Personen die Studie zu einem unbekanntem Zeitpunkt abgebrochen (siehe Tabelle 9).

Grundsätzlich war die Studie nicht darauf ausgelegt, Effekte auf die Mortalität im vorliegenden Erkrankungsbild abzuleiten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte Körpergewicht und BMI(-z) als bewertungsrelevante Endpunkte beurteilt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte einschließlich der Begründung für die Nicht-Berücksichtigung weiterer Endpunkte ist in Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4 abgebildet.

Körpergewicht

Die Auswertungen für das FAS werden für die Nutzenbewertung aufgrund der genannten Limitationen der Auswertungsmethoden nicht herangezogen. Es werden die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Behandlungsphase dargestellt. Auch diese sind mit Limitationen verbunden und die dargestellten Ergebnisse sind aufgrund des Studiendesigns eingeschränkt interpretierbar. Für die Nutzenbewertung wurde zum einen die pivotale Kohorte und zum

anderen die Population über 12 Jahre aus pivotaler ($n = 29$) und supplementärer ($n = 7$) Kohorte gemeinsam dargestellt. Es sind keine Ergebnisse für Personen bis 12 Jahre dargestellt.

Zur Studienwoche 14 liegt in der pivotalen Kohorte (über 12 Jahre) eine Mittelwertdifferenz basierend auf Rubin's Rule von $-3,81$ [95%-KI: $-7,03$; $-0,58$; $p = 0,0113$] vor. In der gesamten Population über 12 Jahre liegt zur Studienwoche 14 eine Mittelwertdifferenz basierend auf Rubin's Rule von $-4,34$ [95%-KI: $-7,08$; $-1,59$; $p = 0,0014$] vor.

Es fällt auf, dass in der Placebogruppe ebenfalls Personen mit Gewichtsverlust zur Studienwoche 14 vorliegen. Dieser Gewichtsverlust kann mit dem vom pU in den Studienunterlagen als für Personen mit BBS charakteristischen „spontanen Gewichtsverlust“ erklärt werden. Auf Basis der eingereichten Unterlagen fehlen bewertungsrelevante Informationen (wie z. B. Angaben über fehlende Daten), ob die Rubin's Rule zur Berechnung der Mittelwertdifferenzen und der Konfidenzintervalle sowie der p-Werte notwendig bzw. sinnvoll ist. Somit ist unklar, ob der dargestellte Effektschätzer, das Konfidenzintervall und der p-Wert den „wahren“ Unterschied zwischen Interventionsarm und Placeboarm darstellen.

Auf Basis der eingereichten Daten, der Wahl der Auswertungsmethodik und der geringen Fallzahl kann der Effekt von Setmelanotid nicht abschließend beurteilt werden.

BMI

Der Endpunkt Body Mass Index war als ein explorativer Endpunkt im Studienprotokoll vorgesehen.

In der Gesamtpopulation wurde ggü. Placebo eine prozentuale Veränderung des BMI zur Studienwoche 14 um $-4,51\%$ [95%-KI: $-6,52$; $-2,5$] und eine Mittelwertdifferenz um $-1,77$ [95%-KI: $-2,57$; $-0,97$] gemessen. Zu den Auswertungen der placebo-kontrollierten Behandlungsphase wurde laut den Studienunterlagen keine Rubin's Rule angewendet.

Grundsätzlich ist bei den Daten der Morbiditätsparameter zu beachten, dass Körpergewicht sowohl in der Auswertung der Gewichtsreduktion als auch in der Auswertung des BMI berücksichtigt wird. Auf Basis der eingereichten Daten und der geringen Fallzahl kann der Effekt von Setmelanotid nicht abschließend beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Es lagen keine geeigneten Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

4.6 Sicherheit

In der Studie 023 erhielt jede der teilnehmenden Personen mindestens eine Dosierung Setmelanotid. Die Sicherheit wird anhand der RCT-Phase bewertet. Die Behandlungsdauer für die RCT-Phase konnte in den Studienunterlagen für die Gesamtpopulation nicht identifiziert werden. Es ist keine Abweichung von der Dosierung bekannt. 1 Person schied im Rahmen der placebo-kontrollierten Behandlungsphase aus der Studie aus.

Bei fast jeder teilnehmenden Person (95,5 %) trat im Studienverlauf mindestens ein UE auf. Es trat kein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf, allerdings brachen 3 Personen im Placeboarm die Studie in Folge eines UE ab. Der pU reicht keine Effektschätzer bzw. p-Werte für die Endpunkte zur Sicherheit ein. Während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase ist bei 13 von 22 Personen (59,1 %) im Interventionsarm Hyperpigmentierung aufgetreten. Im Placeboarm der placebo-kontrollierten Behandlungsphase trat keine Hyperpigmentierung auf. Das häufigste UE in der Placebogruppe ist das Erythema an der Injektionsstelle (11 von 22

Personen). Dieses UE trat vergleichbar häufig im Interventionsarm auf (10 von 22) und in der Gesamtpopulation bei 23 von 44 Personen. Im Placeboarm wurden häufig UE, die mit der Injektionsstelle im Zusammenhang stehen, berichtet sowie Übelkeit (6 von 22 Personen) und Kopfschmerzen (7 von 22). Dies ähnelt dem Auftreten der UE im Interventionsarm, wobei „Erbrechen“ im Gegensatz zum Placeboarm im Interventionsarm bei 6 von 22 Personen auftrat.

Es wurden keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankungen vorgelegt. Im Placeboarm trat das Ereignis „Blindheit“ als Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, welches als Progressionsereignis der Grunderkrankung gesehen werden kann.

Es wurden im Rahmen der Studie keine Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) präspezifiziert. Im Rahmen der Zulassung bei der EMA wurde eine gepoolte Darstellung auf Basis der bisher erhobenen Sicherheitsdaten aus insgesamt 2 Studien für Personen mit BBS erstellt. Für die Nutzenbewertung legt der pU diese Daten zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse kombiniert mit einer anderen nicht zulassungsrelevanten Studie vor, die Personen mit BBS beinhaltete. Der EPAR nennt als eines der AESI psychiatrische Erkrankungen wie „Depressionen“ oder „Suizidalität“ [3]. Für die Teilnahme an der Studie musste der PHQ-9-Score < 16 sein und es durfte keine Suizidalität vorliegen. Das AESI „Suizidalität“ trat im Studienverlauf auf Basis der eingereichten Unterlagen bei 1 Person in der RCT-Phase und in der aktiven Behandlungsphase auf. Diese Person wurde in den Behandlungsarm randomisiert und erlitt im Studienverlauf das UE „Blindheit“. Das AESI „Suizidalität“ trat in Folge dessen auf. Dieses wurde im Studienverlauf gelöst. Bei einer weiteren Person trat das AESI „Depression“ auf und war ebenfalls in der Placebogruppe randomisiert. Es wurde laut Prüfpersonal kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Laut Studienbericht konnte insgesamt kein Anstieg einer Suizidneigung im Studienverlauf gemessen an C-SSRS und PHQ-9 erkannt werden. Auf Basis der eingereichten Unterlagen kann dies nicht weiter bewertet werden, da u. a. keine Informationen über Rücklaufquoten vorliegen. Bei 8 von 53 Personen wurde das AESI „sexuelle Ereignisse“ beobachtet.

Insgesamt erscheint die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit schwierig, da die RCT-Phase mit 14 Wochen sehr kurz ist und die zugrundeliegenden Begleit- und Folgeerkrankungen die Einnahme von Begleitbehandlungen erforderte. Auch wurden vor allem jüngere Personen in die Studie eingeschlossen, sodass Informationen über die Sicherheit bei älteren Personen fehlen. Auf Basis der eingereichten Daten und der geringen Fallzahl kann der Effekt von Setmelanotid nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Setmelanotid ist zugelassen zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor-Mangel. Die Nutzenbewertung von Setmelanotid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie RM-493-023. Es handelt sich bei der Studie RM-493-023 um eine internationale multizentrische Studie mit einer 14-wöchigen randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase und einer nachfolgenden offenen Behandlungsphase von 52 Wochen. Für die Nutzenbewertung wurde die 14-wöchige RCT-Phase herangezogen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 023 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Setmelanotid ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

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

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RM-493-023

Studie 023 Darstellung der Ergebnisse	N = 44 ¹⁾		Effekt
Morbidität			
Änderung des Körpergewichts während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase			
Pivotal + Supplementär	Setmelanotid N = 18 ²⁾	Placebo N = 18 ²⁾	
<i>Körpergewicht zu Baseline in kg (PCPB)</i>			
Mittelwert (SD)	120,59 (29,91)	114,7 (26,39)	
Median (min; max)	120,48 (61,1; 173,8)	113,87 (68,3; 167,3)	
<i>Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i>			
Mittelwert (SD)	116,03 (28,7)	114,70 (26,89)	
Median (min; max)	118,43 (67; 172)	113,87 (68; 167,3)	
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i>			
Mittelwert (SD)	-4,55 (5,09)	0,21 (2,63)	
Median (min; max)	-3,53 (-7,09; -2,02)	0 (-7,5; 4,3)	
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in %</i>			
Mittelwert (SD)	-3,66 (4,17)	-0,23 (2,14)	
Median (min; max)	-2,94 (-13,2; 5,4)	0,01 (-1,30; 0,83)	
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in kg [95%-KI], p-Wert ³⁾	-4,34 [-7,08; -1,59]; p = 0,0014		\uparrow
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in % [95%-KI], p-Wert ³⁾	-3,43 [-5,67; -1,19]; p = 0,0019		\uparrow

Studie 023 Darstellung der Ergebnisse	N = 44 ¹⁾		Effekt
Änderung des BMI während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase			
Pivotal + Supplementär	Setmelanotid N = 22 ²⁾	Placebo N = 22 ²⁾	
<i>BMI zu Baseline (PCPB)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	41,35 (10,02) 41,30 (24,4; 61,3)	41,63 (10,06) 41,30 (24,6; 66,1)	
<i>BMI zu Studienwoche 14 (PCPB)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	
<i>Änderung BMI zu Studienwoche 14</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-1,85 (1,56) -1,52 (-6,3; 0,7)	-0,08 (1) -0,02 (-2,8; 1,4)	
<i>Änderung Setmelanotid vs. Placebo in %</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,64 (4,07) -3,13 (-13,2; 2,8)	-0,13 (2,3) -0,04 (-4,9; 3,2)	
Mittelwertdifferenz BMI Setmelanotid vs. Placebo [95%-KI] p-Wert ⁴⁾		-1,77 [-2,57; -0,97] p < 0,0001	↑
Mittelwertdifferenz Setmelanotid vs. Placebo in % [95%-KI] p-Wert ⁴⁾		-4,51 [-6,52; -2,50] p < 0,0001	↑
Unerwünschte Ereignisse			
	Setmelanotid N = 22	Placebo N = 22	
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	0	0	k. A. ⁵⁾
SUE, n (%)	1 (4,5)	2 (9,1)	k. A. ⁵⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	2 (9,1)	k. A. ⁵⁾

¹⁾ Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

²⁾ Alle randomisierten Personen über 12 Jahre mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

³⁾ Differenz berechnet als Setmelanotid - Placebo. Es ist auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, ob die Mittelwertdifferenz auf der Rubin's Rule basiert. Das 95%-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen. Wenn Imputationsverfahren angewendet worden sind, basiert das 95%-KI auf der Rubin's Rule. Der p-Wert basiert auf der Rubin's Rule. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Verwendung der Rubin's Rule scheint in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar.

⁴⁾ Berechnungsmethodik nicht berichtet. Laut Studienbericht ist der p-Wert ad-hoc einseitig berechnet worden.

⁵⁾ Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist nicht möglich.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA.** New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36(6):437-446.
2. **Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR.** An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2004;57(11):1153-1160.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Imcivree (Setmelanotide): European public assessment report - variation EMEA/H/C/005089/II/0002/G [online]. Amsterdam (NED): EMA; 21.07.2022. [Zugriff: 12.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. **Kolotkin RL, Crosby RD.** Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res* 2002;11(2):157-171.
5. **Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR.** Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001;9(2):102-111.
6. **Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR.** Assessing weight-related quality of life in obese persons with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61(2):125-132.
7. **Mueller A, Holzapfel C, Hauner H, Crosby RD, Engel SG, Mühlhans B, et al.** Psychometric evaluation of the German version of the impact of weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) questionnaire. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(2):69-74.
8. **National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), North American Association for the Study of Obesity.** Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the practical guide [online]. Bethesda (USA): National Institute of Health (NIH); 2000. [Zugriff: 12.06.2023]. (NIH Publication Band 00-4084). URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
9. **Rhythm Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Setmelanotid (Imcivree); Bardet-Biedl-Syndrome (BBS): Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.05.2023.
10. **Rhythm Pharmaceuticals.** Imcivree 10 mg/ml Injektionslösung [Fachinformation] [online]. Berlin (GER): 2022. [Zugriff: 12.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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 (RM-493-023): clinical study protocol, version 3.1 [unveröffentlicht]. 2020.
12. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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 (RM-493-023): clinical study report, section 14 (tables) [unveröffentlicht]. 2021.
13. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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 (RM-493-023): statistical analysis plan, version 3.1 [unveröffentlicht]. 2020.
14. **Rhythm Pharmaceuticals.** Report on the effects of Setmelanotid in patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS) from trial RM-493-023 [unveröffentlicht]. 2022.
15. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.

Anhang

Beales Kriterien zur Diagnose des Bardet-Biedl-Syndroms

Tabelle 18: Klinische Diagnose von BBS anhand Kriterien von Beales (1999) [1]

Bardet-Biedl Syndrom	
Primäre Diagnostik-Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • Stäbchen-Zapfen-Dystrophie • Polydaktylie • Adipositas • Lerneinschränkungen • Hypogonadismus bei männlichen Patienten • Abnormalitäten der Niere 	Sekundäre Diagnostik-Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • Sprachstörung / Verzögertes Lernen • Schielen/Katarakt/Astigmatismus • Brachydaktylie/Syndaktylie • Entwicklungsverzögerung • Polyurie/Polydipsie (nephrogener Diabetes insipidus) • Ataxie / schwache Koordination • Milde Spastizität (vor allem untere Gliedmaßen) • Diabetes Mellitus • Zahnüberhang / Hypodontie / kleine Wurzeln / hohe Gaumenwölbung • Linksventrikuläre Hypertrophie / kongenitale Herzerkrankung • Hepatische Fibrose

Einteilung der Altersgruppen in der Studie 023 nach Kohorten in der placebo-kontrollierten Behandlungsphase

Tabelle 19: Darstellung der Altersgruppen in der Studie 023 nach pivotaler Kohorte, supplementärer Kohorte und der gesamten Population

Alter (Jahre)	Pivotal (N = 32) n		Supplementär (N = 12) n		Gesamt (N = 44) n	
	Setmelanotid	Placebo	Setmelanotid	Placebo	Setmelanotid	Placebo
6 bis < 12	2	1	2	3	4	4
12 bis < 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