

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 15. August 2023

Datum des Amendments: 13. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Ergebnisse der einarmigen Auswertungen in der Studie RM-493-023	6
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	8
4.2 Mortalität	10
4.3 Morbidität	10
4.4 Sicherheit	13
5 Zusammenfassung	16
Referenzen	17
Anhang	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zur pivotalen Kohorte mit BBS; Studie 023	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der pivotalen Kohorte mit BBS; Studie 023	9
Tabelle 3:	Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle in der Studie 023; SAS	10
Tabelle 4:	Anteil der Personen mit einer $\geq 10\%$ Gewichtsreduktion von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS über 12 Jahren in der pivotalen Kohorte – ohne Imputationen; Studie 023, FAS.....	10
Tabelle 5:	Änderung des Körpergewichts von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS älter als 12 Jahre in der pivotalen Kohorte; Studie 023, FAS	11
Tabelle 6:	Änderung des BMI(-z) von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS älter als 12 Jahre in der pivotalen Kohorte; Studie 023, FAS (ohne Imputation)	12
Tabelle 7:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis nach Behandlungswoche 52 in der Gesamtpopulation mit BBS; Studie 023, SAS	13
Tabelle 8:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bis nach Behandlungswoche 52 in der Gesamtpopulation mit BBS; Studie 023, SAS	13
Tabelle 9:	Patientenindividuelle Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und verabreichte Dosis für Setmelanotid für Personen mit BBS der pivotalen Kohorte (n = 32) in der Studie RM-493-023	18
Tabelle 10:	Änderung des Daily Hunger Scores von PCPB bis Ende der placebo-kontrollierten Behandlungsphase nach 14 Wochen bei Personen ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in beiden Kohorten (pivotal + supplementär), PCS	20
Tabelle 11:	Anteil der Personen mit einer Änderung des Daily Hunger Score $\geq 25\%$ von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte (ohne Imputationen)	22
Tabelle 12:	Änderung des Daily Hunger Score von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte.....	23
Tabelle 13:	Änderung des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS jeglichen Alters ohne Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AS	Alström-Syndrom
ATB	Active Treatment Baseline
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI	Body Mass Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PCPB	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline
PCS	Placebo-kontrolliertes Analyseset
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Das pharmazeutische Unternehmen (pU) hatte am 15. Mai 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie RM-493-023 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische Studie mit einer 14-wöchigen randomisierten, placebo-kontrollierten Behandlungsphase und einer nachfolgenden einarmigen, offenen Behandlungsphase von 52 Wochen.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat in Folge der Stellungnahmen um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu der einarmigen Studienphase bis nach Behandlungswoche 52, welche zuvor nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Dies umfasst u. a. auch vom pU in der mündlichen Anhörung angekündigte diesbezügliche Auswertungen ohne Imputationen und Informationen zu den Imputationsmodellen der ursprünglichen Analysen. Außerdem wurde darum gebeten, den Endpunkt Hunger sowohl nach der placebo-kontrollierten Studienphase als auch nach Behandlungswoche 52 auszuwerten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 5. September 2023 und am 29. September 2023 durch das pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten einarmigen Analysen der pivotalen Studie RM-493-023 nachbewertet. Außerdem werden die Ergebnisse zum Endpunkt Hunger dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Setmelanotid wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. September 2023 [7]
 - Angaben über beobachtete und imputierte Werte [6]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 29. September 2023 [8]
- Herstellerdossier [5]
- BBS Report [9]
- EPAR [1]
- Haqq et al. 2022 [4]

4 Ergebnisse der einarmigen Auswertungen in der Studie RM-493-023

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einarmigen Auswertungen der Studie RM-492-023 (folgend „Studie 023“) nach Behandlungswoche 52 dargelegt und bewertet.

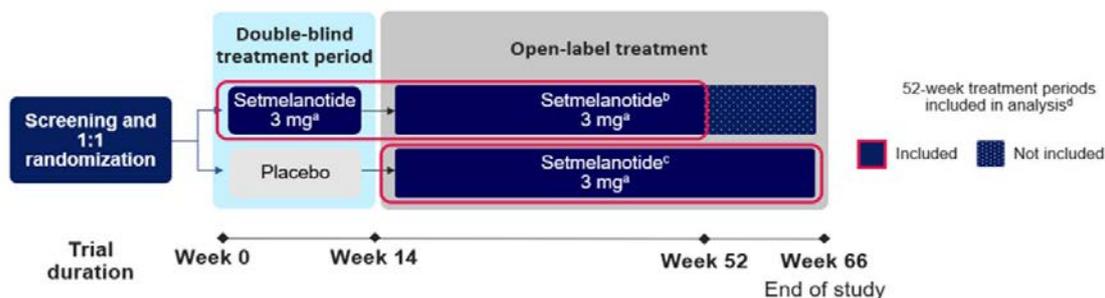
Gemäß pU entspricht dieses den Ergebnissen der Patientinnen und Patienten nach einer 52-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid, unabhängig davon, ob diese in der RCT-Phase der Studie in den Setmelanotid- oder Placeboarm randomisiert wurden (siehe rote Umrahmungen in Abbildung 1). Für die Auswertungen ist für den Placeboarm eine von der RCT-Phase abweichende Baseline definiert:

Active Treatment Baseline (ATB)

Die ATB ist definiert als letzte verfügbare Datenerhebung vor der ersten aktiven Dosis Setmelanotid.

D. h. die ATB liegt für Patientinnen und Patienten im ursprünglichen Placeboarm zeitlich nach Beendigung der RCT-Phase und vor der ersten Gabe von Setmelanotid (nach Studienwoche 14). Für Patientinnen und Patienten im ursprünglichen Setmelanotidarm ist die ATB gleichzusetzen mit der Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (PCPB; vor Studienwoche 0).

Wie in der Nutzenbewertung zu Setmelanotid ausgeführt, wurde mit Amendment 3 des Studienprotokolls eine supplementäre Kohorte eingeführt [3]. Für diese war bis zum Studienabschluss nur eine Nachbeobachtungsdauer von 22 Wochen (24 Wochen Studiendauer samt Screening) vorgesehen, ab welcher diese in eine Anschlussstudie übergehen durften. Wie aus Tabelle 10 der schriftlichen Stellungnahme des pU ersichtlich, liegen die Rücklaufquoten in der supplementären Kohorte (n = 8) für die patientenrelevanten Endpunkte zu Studienwoche 52 und Studienwoche 66 jeweils bei 0 % [7]. Bei den teilweise in den Auswertungen der Gesamtpopulation berücksichtigten Werten der supplementären Kohorte nach Behandlungswoche 52 handelt es sich gemäß Tabelle 11 der schriftlichen Stellungnahme des pU ausschließlich um Imputationen [7]. Zudem liegen keine bewertungsrelevanten Ergebnisse allein für die supplementäre Kohorte vor. Demnach werden für das vorliegende Amendment hinsichtlich der einarmigen Analysen nach Behandlungswoche 52, falls vorliegend, ausschließlich Ergebnisse der pivotalen Kohorte der Studie 023 herangezogen.

Figure 2: Trial Design Schematic*Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 023 [5]*

Die pivotale Kohorte der Studie 023 umfasst insgesamt 32 Personen mit BBS. Ergebnisse zu Personen mit Alström-Syndrom (AS) werden vorliegend i. d. R. nicht thematisiert. Es liegen je nach Endpunkt altersspezifische Auswertungen vor. Eine Übersicht nach Altersgruppe ist in Tabelle 2 dargestellt. Es wurden bspw. 29 Personen ab 12 Jahren eingeschlossen, 16 Personen sind jünger als 18 Jahre und 16 Personen sind mindestens 18 Jahre alt. Die eingereichten Wirksamkeitsauswertungen beziehen sich i. d. R. auf das Full Analysis Set (FAS) bzw. eine Subpopulation des FAS anhand einer Altersgruppierung und nicht auf die ITT-Population:

Full Analysis Set (FAS)

Alle Personen mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zur ATB.

Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück (siehe Tabelle 9 im Anhang) und wird in den vorgelegten Wirksamkeitsauswertungen des pU i. d. R. nicht berücksichtigt. An geeigneten Stellen wird diese Angabe korrigiert bzw. auf die ggü. einer ITT-Auswertung nicht berücksichtigte Person hingewiesen.

Das pU hat im Zuge der Nachreichungen u. a. Analysen zum Körpergewicht und zum Daily Hunger Score gänzlich ohne Imputation eingereicht. Im Zuge der Ergebnisdarstellungen werden, falls als adäquat befunden, sowohl Analysen mit multipler Imputation als auch gänzlich ohne Imputation dargestellt.

Die Sicherheitsauswertungen basieren auf dem Safety Analysis Set (SAS) und werden aufgrund der vorliegenden Daten für die Gesamtpopulation der Personen mit BBS dargestellt (siehe Kapitel 4.4):

Safety Analysis Set (SAS)

Alle Personen mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation.

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur pivotalen Kohorte mit BBS; Studie 023

Studie 023 Allgemeine Angaben	Setmelanotid N = 32
<i>Studienpopulation¹⁾</i>	
FAS, n (%)	31 ²⁾ (96,9)
SAS ³⁾ , n	52
Subpopulation mit BBS ³⁾ , n	44
<i>Randomisierung während RCT-Phase</i>	
Setmelanotid, n (%)	16 (50,0)
Placebo, n (%)	16 (50,0)
<i>Studienstatus, n (%)</i>	
Studienabschluss	26 (81,25)
Abbruch der Studie	6 (18,75)
Abbruch aufgrund von	
UE	3 (9,4)
Lost to Follow-up	2 (6,25)
Rückzug der Einverständniserklärung	1 (3,1)
Anderer Grund	0
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)</i>	k. A.
Abbruch aufgrund von, n (%)	k. A.
<i>Behandlungsdauer der pivotalen Kohorte (in Wochen)</i>	
n (%)	31 (96,9) ²⁾
Mittelwert (SD)	54,03 (17,1)
Median (min; max)	53 (2; 69)
<i>Behandlungsdauer der Gesamtpopulation, FAS⁴⁾ (in Wochen)</i>	
N	43 ²⁾
Mittelwert (SD)	45,49 (20,9)
Median (min; max)	53 (2; 69,0)
<i>Beobachtungsdauer der pivotalen Kohorte, FAS</i>	k. A.
<i>Beobachtungsdauer der pivotalen Kohorte, SAS</i>	k. A.
<i>Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation, SAS</i>	k. A.
<i>Anzahl Behandlungen</i>	
n	31 (96,9) ²⁾
Mittelwert (SD)	342,10 (120,344)
Median (min; max)	363,00 (8,0; 465,0)

¹⁾ Definition der jeweiligen Studienpopulation: siehe Kapitel 4

²⁾ Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück und ist nicht Teil des FAS (siehe Tabelle 9 im Anhang).

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

⁴⁾ Hierbei handelt es sich um das Full Analysis Set für die Gesamtpopulation, d. h. einschließlich der pivotalen (n = 31) und supplementären Kohorte (n = 12).

Abkürzungen: AS: Alström-Syndrom; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Kohorte mit BBS; Studie 023¹⁾

Studie 023 Charakterisierung der Studienpopulation	Setmelanotid N = 32	
<i>Alter zu PCPB (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	20,2 (10,2) 17,5 (12,0; 25,5)	
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>	N = 31 (96,9) ²⁾ (FAS)	N = 32 (100) (ITT)
6 bis < 12	3 (10,3)	3 (10,3)
12 bis 18	13 (40,6)	13 (40,6)
< 18	16 (50,0)	16 (50,0)
≥ 12	28 ²⁾ (87,5)	29 (90,6)
≥ 18	15 ²⁾ (46,9)	16 (50,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	15 (47) 17 (53)	
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Andere	28 (88) 1 (3) 0 3 (9)	
<i>Gewicht zu ATB</i> <i>Gewicht zu PCPB in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. 112,3 (27,9) 113,4 (94,6; 129,9)	
<i>BMI zu ATB</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) <i>BMI zu PCPB</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	31 (96,9) ²⁾ 41,75 (9,01) 41,51 (24,4; 61,3) 41,6 (9,0) 41,3 (35,4; 46,7)	
<i>Kognitive Einschränkung³⁾, n (%)</i>	17 (53)	
<i>Größe zu ATB</i> <i>Größe zu PCPB</i>	k. A. k. A.	

¹⁾ Die Daten in der Charakterisierung der pivotalen Kohorte mit BBS stammen überwiegend aus einer Publikation von Haqq et al. 2022 [4] und konnten innerhalb der eingereichten Studienunterlagen nicht identifiziert und verifiziert werden. Die Angaben zu den Altersgruppen entstammen den Studienunterlagen.

²⁾ Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück und ist nicht Teil des FAS (siehe Tabelle 9 im Anhang).

³⁾ Es konnten keine Präspezifizierungen, Vorgaben, Entscheidungshilfen oder anderweitige objektive Kriterien zur Diagnose von kognitiven Einschränkungen in den Studienunterlagen identifiziert werden. Die hier dargestellten Angaben zu kognitiven Einschränkungen von 17 Personen entstammen einer Publikation von Haqq et al. 2022 [4] und konnten nicht überprüft werden. Es ergeben sich bei Korrektheit der Angabe Widersprüche hinsichtlich der Angaben aus den Studienunterlagen bzw. den Auswertungen zum Endpunkt Hunger (siehe Anhang).

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Folgetherapien

Es liegen keine Informationen über Folgetherapien vor.

4.2 Mortalität

In der Studie 023 traten in der gesamten Studienpopulation, d. h. inklusive von Personen mit AS, bis zum Studienende (umfasst RCT- und offene Behandlungsphase) keine Todesfälle auf (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle in der Studie 023; SAS

Studie 023 Todesfälle¹⁾	N = 52
Todesfälle, n	0

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Abkürzung: SAS: Safety Analysis Set

4.3 Morbidität

Körpergewicht

Tabelle 4: Anteil der Personen mit einer ≥ 10 % Gewichtsreduktion von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS über 12 Jahren in der pivotalen Kohorte – ohne Imputationen; Studie 023, FAS

Studie 023 Körpergewicht ≥ 10 % Gewichtsreduktion	Setmelanotid N = 28 (FAS)¹⁾
Fallzahlen nach Behandlungswoche 52	
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	23 (79,3)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	6 (20,7)
Beobachtete Werte anhand des FAS, n (%) ³⁾	23 (82,1)
Imputierte Werte im FAS, n (%) ³⁾	5 (17,9)
Gewichtsreduktion zu Woche 52, n (%) ³⁾	10 (35,7)
[95%-KI]	[18,6; 55,9]
p-Wert ⁴⁾	0,0002

¹⁾ Full Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zur ATB. Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück und ist nicht Teil des FAS.

²⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 29).

³⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf das FAS der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 28).

⁴⁾ Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 5: Änderung des Körpergewichts von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS älter als 12 Jahre in der pivotalen Kohorte; Studie 023, FAS¹⁾

Studie 023 Körpergewicht	Setmelanotid N = 29 (ITT)	
	Mit Imputation N = 28 (FAS) ¹⁾	Ohne Imputation N = 28 (FAS) ¹⁾
Active Treatment Baseline (ATB)		
Fallzahlen		
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	28 (96,6)	28 (96,6)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	1 (3,4)	1 (3,4)
Beobachtete Werte anhand des FAS, n (%) ³⁾	28 (100)	28 (100)
Imputierte Werte im FAS, n (%) ³⁾	0	-
Körpergewicht in kg		
Mittelwert (SD)	115,93 (26,7)	115,93 (26,7)
Median (min; max)	114,53 (68,1; 173,8)	114,53 (68,1; 173,8)
Nach Behandlungswoche 52		
Fallzahlen		
Berücksichtigte/beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	28 (96,6)	23 (79,3)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ²⁾	6 (20,7)	6 (20,7)
Beobachtete Werte im FAS, n (%) ³⁾	23 (82,1)	23 (82,1)
Imputierte Werte im FAS, n (%) ³⁾	5 (17,9)	-
Körpergewicht in kg		
Mittelwert (SD)	108,51 (27,05)	107,13 (28,38)
Median (min; max)	106,65 (54,3; 174,8)	104,80 (54,3; 174,8)
Änderung Körpergewicht in kg		
Mittelwert (SD)	-7,42 (8,21)	-9,03 (8,21)
Median (min; max)	-5,23 (-27,0; 7,5)	-8,10 (-27,0; 7,5)
[95%-KI]	[-10,60; -4,24]	[-12,58; -5,48]
p-Wert ⁴⁾	< 0,0001	< 0,0001
Änderung Körpergewicht in %		
Mittelwert (SD)	-6,47 (6,97)	-7,87 (6,93)
Median (min; max)	-4,58 (-20,5; 4,5)	-6,16 (-20,5; 4,5)
[95%-KI]	[-9,17; -3,77]	[-10,87; -4,88]
p-Wert ⁴⁾	< 0,0001	< 0,0001

¹⁾ Analyse erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Alle Personen mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zur ATB. Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück und ist nicht Teil des FAS.

²⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 29).

³⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf das FAS der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 28).

⁴⁾ Mit Imputation basiert das 95%-KI und der p-Wert auf der Rubin's Rule. Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

BMI

Tabelle 6: Änderung des BMI(-z) von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS älter als 12 Jahre in der pivotalen Kohorte; Studie 023, FAS¹⁾ (ohne Imputation²⁾)

Studie 023 BMI und BMI-z ³⁾	Setmelanotid N = 32 (ITT)	
	Personen < 18 Jahre N = 16 (FAS)	Personen ≥ 18 Jahre N = 15 (FAS)
Active Treatment Baseline (ATB)		
Fallzahlen		
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	16 (100)	15 (93,75)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	0	1 (6,25)
Beobachtete Werte anhand des FAS, n (%) ⁵⁾	16 (100)	15 (100)
BMI(-z)³⁾		
Mittelwert (SD)	3,74 (1,34)	46,35 (5,86)
Median (min; max)	3,54 (1,8; 7,1)	46,22 (39,2; 57,8)
Nach Behandlungswoche 52		
Fallzahlen		
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	14 (87,5)	12 (75)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	2 (12,5)	4 (25)
Beobachtete Werte anhand des FAS, n (%) ⁵⁾	14 (87,5)	12 (80)
BMI(-z)³⁾		
Mittelwert (SD)	2,98 (1,55)	43,31 (7,17)
Median (min; max)	2,85 (0,2; 6,3)	41,71 (35,0; 60,9)
Änderung BMI(-z) in kg/m²³⁾		
Mittelwert (SD)	-0,75 (0,46)	-4,22 (3,34)
Median (min; max)	-0,77 (-1,9; -0,2)	-4,62 (-8,4; 3,0)
[95%-KI]	[-1,02; -0,49]	[-6,34; -2,10]
p-Wert ⁶⁾	< 0,0001	0,0005
Änderung BMI in %³⁾		
Mittelwert (SD)	-24,33 (22,40)	-9,09 (6,76)
Median (min; max)	-21,36 (-89,7; -4,2)	-9,90 (-17,6; 5,3)
[95%-KI]	[-37,26; -11,40]	[-13,39; -4,80]
p-Wert ⁶⁾	0,0007	0,0003

¹⁾ Analyse erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Alle Personen mit mindestens einer Gabe von Setmelanotid und verfügbaren Daten zu ATB. Eine Person (006-007) zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück und ist nicht Teil des FAS.

²⁾ Gemäß pU kamen multiple Imputationen ausschließlich zum primären Endpunkt und wesentlichen (key) sekundären Endpunkten zur Anwendung. Bei BMI und BMI-z handelt es sich gemäß pU um explorative Endpunkte.

³⁾ Für Personen ≥ 18 Jahre ist der BMI dargestellt. Für Personen unter 18 Jahren der BMI-z.

⁴⁾ Prozentuale Angaben beziehen sich auf die altersgruppenspezifische (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) theoretische ITT der pivotalen Kohorte (jeweils N = 16).

⁵⁾ Prozentuale Angaben beziehen sich auf die altersgruppenspezifische (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) FAS der pivotalen Kohorte FAS (N = 16 bzw. N = 15).

⁶⁾ Zur Berechnung des p-Werts ohne Imputation liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

Hunger

Der Endpunkt Hunger wird aus Transparenzgründen zur Studienwoche 14 (Ende der RCT-Phase) als auch bzgl. der einarmigen Auswertungen nach Behandlungswoche 52 im Anhang dargestellt.

4.4 Sicherheit

Es konnten in der Endpunktkategorie Sicherheit keine geeigneten Ergebnisse für die pivotale Kohorte und ausschließlich mit Personen mit BBS identifiziert werden. Vorliegend werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit BBS (d. h. pivotale und supplementäre Kohorte) dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die eingangs in Kapitel 4 aufgeführte begrenzte geplante Nachbeobachtungsdauer für die supplementäre Kohorte (N = 12) berücksichtigt werden. Die tatsächliche Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation der Personen mit BBS (SAS) konnte in den eingereichten Studienunterlagen nicht identifiziert werden, während die Behandlungsdauer im Median 53 Wochen beträgt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 7: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis nach Behandlungswoche 52 in der Gesamtpopulation mit BBS; Studie 023, SAS

Studie 023 Personen mit mindestens einem ...	Setmelanotid N = 44 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	44 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0
SUE	3 (6,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (6,8)

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 8 sind die UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % dargestellt.

Tabelle 8: UE mit Inzidenz ≥ 10 % bis nach Behandlungswoche 52 in der Gesamtpopulation mit BBS; Studie 023, SAS

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Setmelanotid N = 44 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.
Hyperpigmentierung der Haut ¹⁾	26 (59,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort¹⁾	k. A.
Erythema an Injektionsstelle	23 (52,3)
Pruritus an Injektionsstelle	18 (40,9)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Setmelanotid N = 44 n (%)
Bluterguss an Injektionsstelle	18 (40,9)
Schmerzen an Injektionsstelle	13 (29,5)
Induration an Injektionsstelle	13 (29,5)
Ödem an Injektionsstelle	6 (13,6)
Blutung an Injektionsstelle	6 (13,6)
Gastrointestinale Störungen¹⁾	k. A.
Übelkeit ¹⁾	16 (36,4)
Erbrechen ¹⁾	13 (29,5)
Diarrhoe	10 (22,7)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.
Kopfschmerzen	11 (25)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	k. A.
Pigmentnaevus	6 (13,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	k. A.
Spontane Peniserektion ¹⁾	5 (11,4)

¹⁾ Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; 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 bei insgesamt 3 Personen aufgetreten. Da kein Ereignis mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ auftrat, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie RM-493-023 waren keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) präspezifiziert. Gemäß Modul 4 und EPAR wurden jedoch post-hoc Auswertungen zu AESI auf Basis mehrerer Studien zu Setmelanotid anhand folgender UE berichtet [1,5]:

- Hyperpigmentierungsstörungen
 - Hyperpigmentierung der Haut
 - Pigmentnaevus
 - Hautverfärbung
- Sexuelle Ereignisse / Störungen der sexuellen Erregung
 - Spontane Peniserektion
 - Verstärkte Erektion
 - Störungen der sexuellen Erregung
 - Verstärkte Libido
- Hypertension
- Depression
 - Depression
 - Depressive Stimmung

- Suizidale Gedanken
- Gastrointestinale Ereignisse
 - Übelkeit
 - Erbrechen
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Für eine vollständige Liste der diesbezüglichen PT siehe Tabelle 55 im EPAR. [1]

Zu diesen AESI konnten keine geeigneten und vollständigen Ergebnisse für die BBS- und Gesamtpopulation der Studie 023 identifiziert werden. In Tabelle 8 liegen jedoch Ergebnisse zu einzelnen diesbezüglichen UE vor, die entsprechend gekennzeichnet sind. Weitere – überwiegend studienübergreifende – Ergebnisse können Modul 4 (S. 173ff; [5]) bzw. dem EPAR (S. 76ff; [1]) entnommen werden.

5 Zusammenfassung

Vorliegend sind in erster Linie die einarmigen Auswertungen der pivotalen BBS-Kohorte der pivotalen Studie RM-493-023 dargelegt. Diese entsprechen gemäß pU den Ergebnissen der Patientinnen und Patienten mit BBS nach einer 52-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid, unabhängig davon, ob diese in der RCT-Phase der Studie in den Setmelanotid- oder Placeboarm randomisiert wurden.

Da es sich bei den Ergebnissen um einarmige Auswertungen ohne direkte Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene der 52-Wochenbeobachtung und auf Endpunktebene ausgegangen. Zusätzlich muss die bereits in der Nutzenbewertung zu D-941 aufgeführte eingeschränkte Berichtsqualität berücksichtigt werden [3]. Diese ist auch hinsichtlich der schriftlichen Stellungnahmen des pU gegeben, umfasst bspw. fehlende und widersprüchliche Angaben und erschwert folglich die Interpretation der Ergebnisse. Aufgrund der eingereichten Unterlagen und Auswertungen können die letztendlich durchgeführten multiplen Imputationen und -modelle nicht abschließend bewertet werden. Die im Amendment dargestellten Ergebnisse mit Imputation sind jedoch überwiegend konservativer als die Auswertungen ohne Imputation.

Bezüglich des Studiendesigns ist zu berücksichtigen, dass die für die einarmigen Auswertungen berücksichtigte Baseline (Active Treatment Baseline) der ursprünglich auf Placebo randomisierten Personen 14 Wochen nach Studienbeginn liegt und durch die bereits 14-wöchige Studienteilnahme etwaige Auswirkungen auf die Baselinewerte dieser Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen sind. Im Rahmen der dargelegten Auswertungen wurden keine Todesfälle berichtet. Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität sind die Ergebnisse zum Körpergewicht analog zu den Nutzenbewertungen D-824 und D-941 aus Konsistenzgründen im Ergebnisteil dargestellt [2,3]. Methodisch wird vorliegend jedoch der BMI für Erwachsene bzw. im Speziellen der BMI-z für Personen von 12 bis 18 Jahren aufgrund der Berücksichtigung des etwaigen Wachstums der Patientinnen und Patienten als adäquaterer Endpunkt eingeschätzt und im Rahmen des Amendments bevorzugt. Gemäß den Angaben des pU wird davon ausgegangen, dass die dargestellten Analysen zu BMI und BMI-z ohne Imputationen erfolgten. Hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass keine geeigneten Ergebnisse für die pivotalen BBS-Kohorte identifiziert wurden, sondern nur für die BBS-Gesamtpopulation (d. h. pivotale und supplementäre Kohorte). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss daher die begrenzte Nachbeobachtungsdauer für die supplementäre Kohorte (N = 12) von bis zu 22 Wochen (gemäß Studienplanung) berücksichtigt werden.

Referenzen

1. **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.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Setmelanotid; Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-824.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf.
4. **Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GA, Poitou C, et al.** Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(12):859-868.
5. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2023. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6640/2023_05_15_Modul4A_Setmelanotide.pdf.
6. **Rhythm Pharmaceuticals.** Observations or multiple imputations applicable to selected endpoints in RM-493-023 [unveröffentlicht]. 27.08.2023.
7. **Rhythm Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Setmelanotid (Imcivree) [unveröffentlicht]. 05.09.2023.
8. **Rhythm Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Setmelanotid (Imcivree), Nachreichung im Anschluss an die mündliche Anhörung [unveröffentlicht]. 29.09.2023.
9. **Rhythm Pharmaceuticals.** Setmelanotide: report on the effects of setmelanotide in patients with Bardet-Biedl-syndrome (BBS) from trial RM-493-023 [unveröffentlicht]. 09.11.2022.

Anhang

Patientenindividuelle Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und verabreichte Dosis

Hinweis zur nachfolgenden Tabelle: Personen, welche die geplante Behandlungsdauer und/oder Beobachtungsdauer zum Auswertungszeitpunkt nach Behandlungswoche 52 um mindestens 2 Wochen (bzw. 14 Tage) unterschreiten, sind in der Tabelle kenntlich gemacht (d. h. Text fett und kursiv). Dabei handelt es sich um eine arbiträre Zeitgröße. Gemäß Studienunterlagen durften Visiten regelhaft bis zu 3 Tage von der geplanten Visite abweichen, sollten jedoch auch bei größeren Abweichungen berücksichtigt werden. Im Fall der Beobachtungsdauer muss berücksichtigt werden, dass der Gesamtzeitraum der Studienteilnahme angegeben ist (siehe Fußnote 3). Entsprechend sollten Personen im Placeboarm zur Behandlungswoche 52 mindestens 66 Wochen bzw. 462 Tage beobachtet worden sein.

Tabelle 9: Patientenindividuelle Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und verabreichte Dosis für Setmelanotid für Personen mit BBS der pivotalen Kohorte (n = 32) in der Studie RM-493-023

Pat.-Nr.	Randomisierung	Gesamtdosis (mg)	Behandlungsdauer ^{1)/} Auswertungsrelevante Behandlungsdauer ²⁾ (Wochen)	Beobachtungsdauer ^{3)/} Auswertungsrelevante Beobachtungsdauer ⁴⁾ (Tage)
001-001	Setmelanotid	1.222,5	66/52	460/365
001-004	Setmelanotid	1.348,0	67/52	464/365
001-006⁵⁾	Setmelanotid	462,0	24/52	167⁶⁾/365
001-007	Setmelanotid	1.274,0	66/52	460/365
003-002	Setmelanotid	1.365,0	67/52	465/365
003-003	Setmelanotid	1.360,0	67/52	463/365
005-001	Setmelanotid	1.166,0	65/52	455/365
005-002	Setmelanotid	1.300,0	65/52	453/365
006-001	Setmelanotid	1.121,0	66/52	458/365
006-002	Setmelanotid	1.231,0	66/52	458/365
006-003	Setmelanotid	964,0	66/52	459/365
012-001	Setmelanotid	1.187,0	67/52	469/365
013-002	Setmelanotid	1.356,0	67/52	512/365
013-003⁵⁾	Setmelanotid	370,0	37/52	262⁶⁾/365
014-001	Setmelanotid	959,0	69/52	481/365
014-004	Setmelanotid	1.145,0	67/52	463/365
001-002⁵⁾	Placebo	992,0	33/52	463/462
001-003	Placebo	1.010,5	53/52	462/462
001-005	Placebo	1.076,0	53/52	465/462
001-008 ⁵⁾	Placebo	1.076,0	52/52	460 ⁶⁾ /462
001-009 ⁵⁾	Placebo	1.075,0	52/52	461 ⁶⁾ /462
001-010	Placebo	987,0	53/52	462/462
003-001	Placebo	1.067,0	53/52	470/462
003-004	Placebo	1.072,0	53/52	464/462
005-003 ⁵⁾	Placebo	1.038,5	52/52	455 ⁶⁾ /462
005-004⁵⁾	Placebo	991,0	50/52	450 ⁶⁾ /462

Pat.-Nr.	Randomisierung	Gesamtdosis (mg)	Behandlungsdauer ^{1)/} Auswertungsrelevante Behandlungsdauer ²⁾ (Wochen)	Beobachtungsdauer ^{3)/} Auswertungsrelevante Beobachtungsdauer ⁴⁾ (Tage)
006-004	Placebo	980,0	54/52	470/462
006-007⁵⁾⁷⁾	Placebo	0	0/52	82⁶⁾/462
007-002	Placebo	1.049,0	53/52	466/462
013-001⁵⁾	Placebo	16,0	2/52	148⁶⁾/462
013-004⁵⁾	Placebo	43,0	3/52	124⁶⁾/462
014-005⁵⁾	Placebo	505,0	47/52	k. A.⁶⁾/462

¹⁾ Behandlungsdauer entspricht dem Zeitraum mit Behandlung mit Setmelanotid.

²⁾ Hierbei handelt es sich um die für die einarmigen Auswertungen relevante Behandlungsdauer mit Setmelanotid.

³⁾ Beobachtungsdauer umfasst den Gesamtzeitraum mit Gabe von Studienmedikation (Setmelanotid oder Placebo, dann Setmelanotid).

⁴⁾ Hierbei handelt es sich um die für die einarmigen Auswertungen relevante gesamte Studienbeobachtungsdauer je Arm.

⁵⁾ Insgesamt 11 Personen unterschreiten die auswertungsrelevante Behandlungs- oder Beobachtungsdauer, wovon 8 Personen mindestens einen der Zeitwerte um mindestens 2 Wochen unterschreiten. 5 Personen unterschreiten sowohl die auswertungsrelevante Behandlungs- als auch die auswertungsrelevante Beobachtungsdauer um mindestens 2 Wochen. Eine Person (001-002) unterschreitet die auswertungsrelevante Behandlungsdauer (um 19 Wochen), nicht aber die auswertungsrelevante Beobachtungsdauer. Eine andere Person (014-005) unterschreitet die auswertungsrelevante Behandlungsdauer um 5 Wochen, jedoch ist keine Beobachtungsdauer berichtet.

⁶⁾ Insgesamt 9 Personen unterschreiten die auswertungsrelevante Beobachtungsdauer, wovon 5 Personen eine Unterschreitung von mindestens 14 Tagen aufweisen. Zu einer Person (014-005), welche die auswertungsrelevante Behandlungsdauer um 5 Wochen unterschreitet, ist keine Beobachtungsdauer berichtet.

⁷⁾ Patient 006-007 zog die Einwilligung zur Studienteilnahme vor Verabreichung der ersten Dosis Setmelanotid zurück.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; k. A.: keine Angabe; Pat.: Patientin/Patient

Hunger

Gemäß schriftlicher Stellungnahme des pU vom 5. September 2023 betragen die Rücklaufquoten zur Woche 14 für Hunger 100 % [7]. Eine Anwendung von Multipler Imputation entsprechend der präspezifizierten Vorgehensweise sei nicht erforderlich gewesen. Gemäß der diesbezüglich eingereichten Übersicht zu beobachteten und imputierten Werten hinsichtlich des Daily Hunger Scores werden 19 von 19 Rückläufen zur Woche 14 berichtet. In Tabelle 10 werden die Werte für insgesamt 18 Personen, 6 im Setmelanotidarm und 12 im Placeboarm, berichtet. Es konnten keine diesbezüglichen Ergebnisse für 19 Personen identifiziert werden, noch liegt eine Anzahl aller Personen vor, welche bzgl. des Daily Hunger Questionnaires und gemäß Prüfpersonal keine kognitiven Einschränkungen bzw. die Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft besitzen.

Zur Diagnose von kognitiven Einschränkungen konnten in den Studienunterlagen keine Präspezifizierungen, Vorgaben, Entscheidungshilfen oder anderweitige objektive Kriterien identifiziert werden. Gemäß schriftlicher Stellungnahme vom 25. September 2023 [8] erfolgte die Einschätzung von kognitiven Einschränkungen einer Person durch das Prüfpersonal und ist hinsichtlich der Erfassung der Lebensqualität eher als „fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft“ hinsichtlich eines Fragebogens zu verstehen. Die in Tabelle 2 dargestellten Angaben zu kognitiven Einschränkungen von 17 Personen entstammen einer Publikation von Haqq et al. 2022 [4] und konnten nicht überprüft werden. Daraus ergeben sich jedoch bei Korrektheit der Angaben potentielle Widersprüche, da zum Daily Hunger Questionnaire (Endpunktkategorie Morbidität) mindestens 16 Personen ab 12 Jahren angegeben wurden, die keine kognitiven Einschränkungen aufweisen und diesen ausgefüllt haben. Die theoretisch resultierende Gesamtpopulation aus Personen mit BBS der pivotalen Kohorte übersteigt die ITT

(N = 32) um mindestens 1 Person. Es wird daher davon ausgegangen, dass kognitive Einschränkungen bei Erfassung des Daily Hunger Questionnaire analog zu den Ausführungen des pU zur Lebensqualität als „fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft“ verstanden werden und die Angabe demnach je Fragebogen variiert. Entsprechend sind die Ergebnisse zum Endpunkt Hunger bzw. speziell zum Daily Hunger Score unter Angabe der Personen mit „Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal“ statt mit „Kognitiven Einschränkungen gemäß Prüfpersonal“ dargestellt.

Für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, bei denen eine Selbstauskunft über ihr Hungergefühl als durchführbar eingeschätzt wurde, sollte eine einzelne Frage mit einer 4-stufigen bildhaften Darstellung der Ausprägung des Hungers zur Anwendung kommen, wobei 0 keinem Hunger und 4 dem größtmöglichen Hunger entsprach. Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten wurden im BBS-Report diesbezüglich keine Ergebnisse berichtet.

Tabelle 10: Änderung des Daily Hunger Scores¹⁾ von PCPB bis Ende der placebo-kontrollierten Behandlungsphase nach 14 Wochen bei Personen ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in beiden Kohorten (pivotal + supplementär), PCS²⁾

Änderung des Daily Hunger Scores	Setmelanotid N = 18	Placebo N = 18
Fallzahlen zum Daily Hunger Score		
Personen mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal n (%)	k. A.	k. A.
Fallzahlen zu PCPB		
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	6 (33,3)	12 (66,7)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	12 (66,7)	6 (33,3)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.	k. A.
davon anderer Grund, n (%)	k. A.	k. A.
Fallzahlen nach Behandlungswoche 14		
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	6 (33,3)	12 (66,7)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	12 (66,7)	6 (33,3)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.	k. A.
davon anderer Grund, n (%)	k. A.	k. A.
Durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden		
Zu PCPB		
Mittelwert (SD)	6,3 (1,06)	6,64 (2,06)
Median (min; max)	5,95 (5,3; 8,0)	6,19 (2,6; 9,9)
Änderung nach 14 Wochen		
Mittelwert (SD)	-2,00 (1,26)	-0,18 (1,48)
Median (min; max)	-2,14 (-3,1; -0,4)	-0,21 (-2,3; 3,7)
[95%-KI]	[-3,32; -0,68]	[-1,13; 0,76]
Differenz [95%-KI] ⁴⁾	-1,82 [-3,32; -0,31]	
p-Wert ⁵⁾	0,0104	
Änderung nach 14 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-31,92 (20,17)	3,75 (45,54)
Median (min; max)	-33,16 (-53,6; -7,9)	-2,56 (-40,0; 141,8)
[95%-KI]	[-53,08; -10,75]	[-25,19; 32,68]

Änderung des Daily Hunger Scores	Setmelanotid N = 18	Placebo N = 18
Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		-35,66 [-77,43; 6,11] 0,0446
Stärkster Hunger während 24 Stunden		
Zu PCPB		
Mittelwert (SD)	6,89 (1,29)	8,00 (1,395)
Median (min; max)	7,29 (5,3; 8,2)	8,57 (6,0; 10,0)
Änderung nach 14 Wochen		
Mittelwert (SD)	-2,07 (1,38)	-1,18 (1,15)
Median (min; max)	-1,96 (-3,9; -0,3)	-1,00 (-3,2; 0,1)
[95%-KI]	[-3,51; -0,62]	[-1,91; -0,45]
Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		-0,88 [-2,18; 0,41] 0,084
Änderung nach 14 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-30,09 (20,26)	-15,71 (14,51)
Median (min; max)	-29,69 (-52,4; -6,3)	-12,93 (-36,7; 1,5)
[95%-KI]	[-51,35; -8,82]	[-24,93; -6,48]
Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		-14,38 [-31,90; 3,14] 0,0505
Morgenhunger		
Zu PCPB		
Mittelwert (SD)	5,68 (1,95)	6,83 (1,89)
Median (min; max)	6,13 (2,3; 8,0)	6,87 (4,3; 9,4)
Änderung nach 14 Wochen		
Mittelwert (SD)	-1,47 (1,05)	-0,71 (0,97)
Median (min; max)	-1,85 (-2,4; 0,4)	-0,73 (-2,0; 1,1)
[95%-KI]	[-2,57; -0,38]	[-1,33; -0,09]
Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		-0,76 [-1,82; 0,29] 0,0725
Änderung nach 14 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-22,22 (22,21)	-10,00 (17,32)
Median (min; max)	-30,79 (-40,0; 18,5)	-10,45 (-40,0; 22,9)
[95%-KI]	[-45,53; 1,08]	[-21,01; 1,01]
Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		-12,22 [-32,35; 7,90] 0,1081

¹⁾ Zur Beantwortung der Fragen des Daily Hunger Questionnaire wurde 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 (Durchschnittlicher Hunger, Stärkster Hunger und Morgenhunger) 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.

²⁾ Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (PCPB). PCPB wurde definiert als die letzte verfügbare Datenerhebung vor der ersten Dosierung mit Setmelanotid oder Placebo. Die PCS-Population dient der Analyse der placebo-kontrollierten RCT-Phase nach Studienwoche 14.

³⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der armspezifischen Gesamtpopulation ab 12 Jahren von je (N = 18).

⁴⁾ Differenz berechnet als Setmelanotid - Placebo. Das 95%-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen.

⁵⁾ Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase Baseline; PCS: Placebo-kontrolliertes Analyseset; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung.

Tabelle 11: Anteil der Personen mit einer Änderung des Daily Hunger Score¹⁾ ≥ 25 % von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte (ohne Imputationen)²⁾

Anteil der Personen mit einer Änderung des Daily Hunger Score ≥ 25 %	Setmelanotid N = 29 (ITT)
Fallzahlen zum Daily Hunger Score	
Personen mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal n (%)	k. A. ³⁾
Fallzahlen zu ATB	
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	16 (55,2)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	13 (44,8)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A. ⁵⁾
davon anderer Grund, n (%)	k. A.
Fallzahlen nach Behandlungswoche 14	
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	11 (37,9)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ⁴⁾	18 (62,1)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A. ⁵⁾
davon anderer Grund, n (%)	k. A.
Verbesserung Durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden ≥ 25 % n (%) [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	8 (k. A. ⁶⁾ k. A. k. A.
Verbesserung Stärkster Hunger während 24 Stunden n (%) [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	8 (k. A. ⁶⁾ k. A. k. A.
Verbesserung Morgen hunger n (%) [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	8 (k. A. ⁶⁾ k. A. k. A.

¹⁾ Zur Beantwortung der Fragen des Daily Hunger Questionnaire wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) reicht. Vor der Analyse wurden die 3 Items des Daily Hunger Questionnaire (Durchschnittlicher Hunger, Stärkster Hunger und Morgen hunger) 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.

²⁾ Diesbezügliche Auswertungen mit Imputationen sind auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht verwertbar. Es liegen zu diesen ausschließlich prozentuale Angaben ohne Nennung der Größe der Bezugspopulation vor.

³⁾ Eigene Schätzung von 16 bis 19 Personen: Aufgrund der Fallzahlen zu ATB wird von einer Mindestanzahl von 16 Personen ausgegangen. Im BBS-Report werden individuelle Daten des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary (PWS-FPD) zu 10 Personen über 12 Jahren berichtet. Diese Personen waren gemäß Prüfpersonal nicht zur zuverlässigen Selbstauskunft anhand des Daily Hunger Scores befähigt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die maximale Anzahl an Personen, die gemäß Prüfpersonal zu einer zuverlässigen Selbstauskunft hinsichtlich des Daily Hunger Scores in der Lage waren, hier bei 19 Personen liegt.

⁴⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 29).

- ⁵⁾ Eigene Mindestschätzung von 10 Personen: Im BBS-Report werden individuelle Daten des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary (PWS-FPD) zu 10 Personen über 12 Jahren berichtet. Diese Personen waren gemäß Prüfpersonal nicht zur zuverlässigen Selbstauskunft anhand des Daily Hunger Scores befähigt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Mindestanzahl von Personen mit fehlender Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal hier bei 10 liegt.
- ⁶⁾ Eigene Schätzung von 42 bis 50 %: Die berichteten Ergebnisse in den Nachreichungen des pU basieren auf den Rückläufen nach Behandlungswoche 52 (n = 11). Diese stellen keine adäquate Berechnungsgrundlage dar. Die Anzahl aller Personen mit BBS über 12 Jahren, die in der pivotalen Kohorte gemäß Prüfpersonal zu einer zuverlässigen Selbstauskunft hinsichtlich des Daily Hunger Scores in der Lage ist, ist nicht direkt bekannt. Auf Basis dessen, dass zu ATB bzgl. des Daily Hunger Scores innerhalb des FAS (N = 28) jeweils Werte zu 16 Personen vorlagen, wird davon ausgegangen, dass mindestens 16 Personen gemäß Prüfpersonal zu einer zuverlässigen Selbstauskunft hinsichtlich des Daily Hunger Scores in der Lage waren. Im BBS-Report werden individuelle Daten des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary (PWS-FPD) zu 10 Personen über 12 Jahren berichtet. Diese Personen waren gemäß Prüfpersonal nicht zur zuverlässigen Selbstauskunft anhand des Daily Hunger Scores befähigt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die maximale Anzahl an Personen, die gemäß Prüfpersonal zu einer zuverlässigen Selbstauskunft hinsichtlich des Daily Hunger Scores in der Lage waren, bei 19 Personen liegt. Die auf diesen Schätzungen basierenden möglichen Anteile an Personen mit einer jeweiligen Verbesserung der dargestellten Parameter lägen demnach zwischen 42 und 50 %.
- ⁷⁾ Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 12: Änderung des Daily Hunger Score¹⁾ von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS ab 12 Jahren mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte

Änderung des Daily Hunger Scores	Setmelanotid N = 29 (ITT)	
	Mit Imputation N = 28 (FAS)	Ohne Imputation N = 28 (FAS)
Fallzahlen zum Daily Hunger Score		
Personen mit Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal n (%)	k. A.	k. A. ²⁾
Fallzahlen zur ATB		
Berücksichtigte/beobachtete Werte anhand ITT, n (%) ³⁾	14 (48,3)	16 (55,2)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	15 (51,7)	13 (44,8)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.	k. A. ⁴⁾
davon anderer Grund, n (%)	k. A.	k. A.
Beobachtete Werte im FAS, n (%) ⁵⁾	k. A.	16 (57,1)
Imputierte Werte anhand des FAS, n (%) ⁵⁾	k. A.	-
Fallzahlen nach Behandlungswoche 52		
Berücksichtigte/beobachtete Werte anhand ITT, n (%) ³⁾	14 (48,3)	11 (37,9)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ³⁾	15 (51,7)	18 (62,1)
davon fehlende Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.	k. A. ⁴⁾
davon anderer Grund, n (%)	k. A.	k. A.
Beobachtete Werte im FAS, n (%) ⁵⁾	11 (39,3)	11 (39,3)
Imputierte Werte anhand des FAS, n (%) ⁵⁾	3 (10,7)	-
Durchschnittlicher Hunger während 24 Stunden		
Zu ATB		
Mittelwert (SD)	6,45 (1,86)	6,10 (2,38)
Median (min; max)	6,21 (3,0; 10,0)	6,21 (0,0; 10,0)

Änderung des Daily Hunger Scores	Setmelanotid N = 29 (ITT)	
	Mit Imputation N = 28 (FAS)	Ohne Imputation N = 28 (FAS)
Änderung nach 52 Wochen		
Mittelwert (SD)	-2,06 (2,18)	-2,63 (2,13)
Median (min; max)	-1,50 (-6,7; 0,0)	-2,00 (-6,7; 0,0)
[95%-KI] ⁶⁾	[-3,32; -0,81]	[-4,06; -1,20]
p-Wert ⁶⁾	0,0018	0,0011
Änderung nach 52 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-31,80 (29,46)	-40,47 (27,24)
Median (min; max)	-29,17 (-77,0; 0,0)	-40,00 (-77,0; 0,0)
[95%-KI] ⁶⁾	[-48,81; -14,79]	[-58,77; -22,17]
p-Wert ⁶⁾	0,0007	0,0003
Stärkster Hunger während 24 Stunden		
Zu ATB		
Mittelwert (SD)	6,99 (1,89)	6,55 (2,48)
Median (min; max)	7,29 (4,0; 10,0)	7,07 (0,0; 10,0)
Änderung nach 52 Wochen		
Mittelwert (SD)	-2,12 (2,05)	-2,70 (1,94)
Median (min; max)	-1,69 (-6,7; 0,0)	-2,00 (-6,7; -0,3)
[95%-KI] ⁶⁾	[-3,31; -0,94]	[-4,00; -1,40]
p-Wert ⁶⁾	0,0010	0,0005
Änderung nach 52 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-30,45 (26,49)	-38,75 (23,62)
Median (min; max)	-25,00 (-77,0; 0,00)	-30,16 (-77,0; -4,8)
[95%-KI] ⁶⁾	[-45,74; -15,16]	[-54,62; -22,89]
p-Wert ⁶⁾	0,0004	0,0001
Morgenhunger		
Zu ATB		
Mittelwert (SD)	5,83 (2,04)	5,57 (2,45)
Median (min; max)	6,29 (2,3; 9,0)	6,29 (0,0; 9,0)
Änderung nach 52 Wochen		
Mittelwert (SD)	-1,85 (2,08)	-2,36 (2,07)
Median (min; max)	-1,29 (-6,7; 0,8)	-2,10 (-6,7; 0,8)
[95%-KI] ⁶⁾	[-3,5; -0,65]	[-3,75; -0,96]
p-Wert ⁶⁾	0,0027	0,0018
Änderung nach 52 Wochen in %		
Mittelwert (SD)	-28,51 (31,43)	-36,29 (31,20)
Median (min; max)	-32,60 (-77,0; 33,3)	-33,33 (-77,0; 33,3)
[95%-KI] ⁶⁾	[46,66; -10,37]	[-57,25; -15,33]
p-Wert ⁶⁾	0,0024	0,0016

¹⁾ Zur Beantwortung der Fragen des Daily Hunger Questionnaire wurde 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 (Durchschnittlicher Hunger, Stärkster Hunger und Morgenhunger) 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.

²⁾ Eigene Schätzung von 16 bis 19 Personen: Aufgrund der Fallzahlen zu ATB wird von einer Mindestanzahl von 16 Personen ausgegangen. Im BBS-Report werden individuelle Daten des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary (PWS-FPD) zu 10 Personen über 12 Jahren berichtet. Diese Personen waren gemäß Prüfpersonal nicht zur

zuverlässigen Selbstauskunft anhand des Daily Hunger Scores befähigt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die maximale Anzahl an Personen, die gemäß Prüfpersonal zu einer zuverlässigen Selbstauskunft hinsichtlich des Daily Hunger Scores in der Lage waren, hier bei 19 Personen liegt.

- ³⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 29).
⁴⁾ Eigene Mindestschätzung von 10 Personen: Im BBS-Report werden individuelle Daten des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary (PWS-FPD) zu 10 Personen über 12 Jahren berichtet. Diese Personen waren gemäß Prüfpersonal nicht zur zuverlässigen Selbstauskunft anhand des Daily Hunger Scores befähigt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Mindestanzahl von Personen mit fehlender Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal hier bei 10 liegt.
⁵⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf das FAS der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 28).
⁶⁾ Mit Imputation basiert das 95%-KI und der p-Wert auf der Rubin's Rule. Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

Tabelle 13: Änderung des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary von ATB bis nach Behandlungswoche 52 (einarmig) bei Personen mit BBS jeglichen Alters ohne Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal in der pivotalen Kohorte

Änderung des Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary	Setmelanotid N = 32 (ITT)
Fallzahlen zum Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary	
Personen ohne Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal n (%)	k. A.
Fallzahlen zu ATB	
Berücksichtigte/beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ¹⁾	11 (34,4)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ¹⁾	21 (65,6)
davon Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.
davon anderer Grund, n (%)	k. A.
Beobachtete Werte im FAS, n (%)	k. A.
Imputierte Werte anhand des FAS, n (%)	k. A.
Fallzahlen nach Behandlungswoche 14	
Beobachtete Werte anhand der ITT, n (%) ¹⁾	11 (34,4)
Fehlende Werte anhand der ITT, n (%) ¹⁾	21 (65,6)
davon Fähigkeit zur zuverlässigen Selbstauskunft gemäß Prüfpersonal, n (%)	k. A.
davon anderer Grund, n (%)	k. A.
Beobachtete Werte im FAS, n (%)	k. A.
Imputierte Werte anhand des FAS, n (%)	k. A.
Ergebnisse zum Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary	
Zu ATB	
Mittelwert (SD)	6,1 (7,8)
Median (min; max)	3,2 ²⁾ (0,3; 25,7)
Änderung nach 52 Behandlungswochen	
Mittelwert (SD)	-4,8 (6,0)
Median (min; max)	-2,3 ²⁾ (-17,0; 0,4)

¹⁾ Prozentuale Angabe bezieht sich auf die theoretische ITT der pivotalen Kohorte (N = 32).

²⁾ Eigenberechnung anhand der Patientlistings

Abkürzungen: ATB: Active Treatment Baseline; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.